

200. A-1169
-581
TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI



TOIMETISED

УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

581

**РАЗВИТИЕ ПСИХИАТРИИ
И ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ
В ТАРТУСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ

193 A 1167
-521

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS
ALUSTATUD 1893. a. VIHK 581 ВЫПУСК ОСНОВАНЫ в 1893 г.

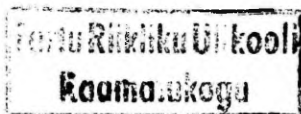
РАЗВИТИЕ ПСИХИАТРИИ
И ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ
В ТАРТУСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ

ТАРТУ 1981

Редакционная коллегия: Э. Васар (председатель), А. Ленцнер (зам. председателя), Л. Тяхепыльд, Ю. Аренд, К. Гросс, К. Кырге, К. Пыдер, Ю. Саарма, Э. Лепп, А. Тикк, И. Таммеорг.

Ответственный редактор А. М. Адамсоо.





ЮРИИ МАРТЫНОВИЧ СЛАРМА,
ПРОФЕССОР, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК.
ЧЛЕН — КОРРЕСПОНДЕНТ АМН СССР,
ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ ЭСТОНСКОЙ ССР

Предисловие

Настоящий очередной сборник содержит результаты научно-исследовательской работы психиатров и психофармакологов Эстонской ССР и является продолжением работ, опубликованных в предыдущих сборниках. Однако настоящий сборник занимает особое место: им отмечается 100-летие кафедры психиатрии и психиатрической клиники Тартуского университета и 60-летие со дня рождения заведующего кафедрой, члена-корреспондента АМН СССР, доктора медицинских наук профессора Юрия Мартыновича Саарма. Очерк о жизни и деятельности Ю. М. Саарма показывает, какую огромную роль он сыграл и играет в проведении научной, педагогической и организационной работы в области психиатрии как в Тартуском государственном университете, так и в республике в целом.

В связи со 100-летием Тартуской психиатрической клиники часть опубликованных статей посвящена историческим вопросам работы кафедры и клиники.

Остальные статьи сотрудников и учеников Ю. М. Саарма отражают главные направления исследовательской работы в области психиатрии и психофармакологии.

Труды, посвященные вопросам экспериментальной психофармакологии, написаны как сотрудниками кафедры фармакологии, так и совместно с сотрудниками кафедры психиатрии. Это отражает теперь уже традиционное, взаимно обогащающее сотрудничество Тартуских психофармакологов, клиницистов и экспериментаторов.

Хочется надеяться, что настоящий сборник будет принят читателями так же тепло, как и предыдущие.

Ответственный редактор
А. Аадамсоо

ЮРИЙ МАРТЫНОВИЧ СААРМА К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

А. М. Аадасоо

Кафедра психиатрии Тартуского государственного университета

В октябре 1981 г. исполняется 60 лет со дня рождения члена-корреспондента АМН СССР, доктора медицинских наук, профессора Юрия Мартыновича Саарма — юбилейная дата, которую отмечают психиатры всего Советского Союза и широкая медицинская общественность Эстонской ССР.

Юрий Мартынович Саарма родился 24 октября 1921 г. в городе Вильянди в семье железнодорожника младшим из семи детей. Уже в 6-летнем возрасте он лишился отца, рано познал все тяготы жизни. В школьные годы во время каникул ему пришлось самому зарабатывать на жизнь и для продолжения учебы: работал рабочим на лесопилке, позже репетитором. Упорство, трудолюбие, непреодолимая жажда к знаниям уже тогда отличали Юрия Мартыновича. В этих условиях сформировались такие ценные черты характера как трудолюбие, добросовестность, настойчивость, принципиальность и непоколебимая целенаправленность.

В 1938 г. Юрий Мартынович окончил мужскую гимназию в городе Пярну, затем в течение года работал в городском управлении, чтобы иметь возможность дальше продолжать учебу.

В 1939 г. Юрий Мартынович поступил на медицинский факультет Тартуского университета. Во время учебы ему, начиная уже с первого курса, пришлось работать лаборантом в институте гигиены и на санитарно-эпидемиологической станции г. Тарту.

С февраля 1942 года Ю. М. Саарма работает в психиатрической клинике Тартуского университета в качестве врача-практиканта, а с октября 1944 года — в качестве ординатора. Этот шаг сыграл решающую роль для определения дальнейшего пути специализации Ю. М. Саарма. Первое же знакомство с психиатрией, а затем все более подробное изучение проблем психопатологии и терапии психических заболеваний оказали глубокое влияние на развитие интересов молодого медика. Врачебные и научные

взгляды Ю. М. Саарма формировались под влиянием традиций и атмосферы одной из старейших в Советском Союзе Тартуской университетской психиатрической клиники, которой в прошлом заведовали такие крупные психиатры, как Г. Эмминггаус, Э. Крепелин, В. Ф. Чиж, А. И. Ющенко, М. Брезовский, а начиная с 1941 года — Э. Ю. Кару, в сотрудничестве с которым прошли все годы психиатрической деятельности Юрия Мартыновича до настоящего времени. Воспитанный на материалистических и гуманных традициях Тартуской психиатрической клиники, Ю. М. Саарма в течение всей своей последующей деятельности твердо стоял на этих позициях и плодотворно развивал их.

Окончив в феврале 1945 года медицинский факультет, Ю. М. Саарма, как талантливый и имеющий уже опыт молодой специалист, был назначен главврачом Ямеялаской республиканской психоневропатологической больницы. Но его знания, энергия и педагогический талант еще более понадобились при подготовке медицинских кадров для восстановления разрушенной войной психиатрической сети Эстонской ССР. В мае 1945 года Ю. М. Саарма был приглашен на кафедру психиатрии Тартуского государственного университета, где он работает до настоящего времени, сначала ассистентом, с 1949 г. старшим преподавателем, с 1953 г. исполняющим обязанности доцента, с 1955 г. доцентом, с 1965 г. исполняющим обязанности профессора, с 1966 г. профессором. В 1975 г. Юрий Мартынович Саарма был избран заведующим кафедрой психиатрии Тартуского государственного университета.

В лице Юрия Мартыновича органически соединены психиатр-клиницист, ученый, педагог, организатор медицинской науки и практики, общественный деятель. Эти разные стороны его многогранной деятельности тесно взаимосвязаны, и рассматривать их отдельно можно лишь условно.

Круг научных интересов Ю. М. Саарма чрезвычайно широк. Проблемы исследовательской работы Ю. М. Саарма всегда вытекали из актуальных потребностей клинической практики. В трудные послевоенные годы в декабре 1947 г. он защитил диссертацию на тему «Образование сознания болезни шизофреников при активных методах лечения».

Начиная с 50-х годов главной областью его научных исследований стала патология высшей нервной деятельности психических больных и ее изменения под влиянием лечения. Для изучения этих проблем в 1953 г. при кафедре психиатрии он организовал лабораторию высшей нервной деятельности человека, которая стала базой для подготовки молодых ученых, продолжающих плодотворные исследования Ю. Саарма в этом направлении. Исходя из физиологического учения академика И. П. Павлова и его учеников, он разработал оригинальный комплекс исследовательских методов, который в настоящее время известен в между-

народной литературе под названием Тартуской батареи психометрических тестов. Вместе со своими сотрудниками Ю. М. Саарма накопил богатый материал о расстройствах высшей нервной деятельности и вегетативной регуляции больных шизофренией, депрессивных больных, больных алкоголизмом и больных с неврозами. В его работах дается комплексный обзор о роли расстройств высшей нервной деятельности в патогенезе этих заболеваний. Существенным вкладом в психиатрическую практику является выяснение Ю. М. Саарма и его сотрудниками особенностей действия всех основных современных биологических методов лечения (инсулинотерапия, электрическая и медикаментозная конвульсионная терапия, нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы) на высшую нервную деятельность психически больных. Выработаны нейрофизиологические дифференцированные показания к применению различных методов лечения и критерии для объективизированной оценки достигнутых ремиссий.

В феврале 1964 г. Ю. М. Саарма при 2-ом Московском медицинском институте им. Н. И. Пирогова защитил диссертацию, которая явилась обобщением одной из частей этих исследований — «О действии инсулинового лечения на анимальную и вегетативную нервную систему больных шизофренией»; в мае того же года ему была присвоена ученая степень доктора медицинских наук. В 1970 г. была издана монография «Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией», а затем было опубликовано множество других работ. За цикл работ в этой области коллективу исследователей во главе с Ю. М. Саарма в 1975 г. была присуждена государственная премия Эстонской ССР. В настоящее время на основе накопленного опыта сотрудниками кафедры под руководством Ю. М. Саарма ведутся работы в направлении комплексной клинико-нейрофизиологической апробации новых отечественных и зарубежных психотропных препаратов в сотрудничестве и по заказу Фармкомитета СССР.

Значительную часть научной продукции Ю. М. Саарма представляют работы в области клиники психических заболеваний. Ему принадлежит выработка оригинальной систематики психопатологических симптомов и психосиндромов, шкалы оценки состояния психически больных (Тартуская общая психиатрическая шкала) и шкалы регистрации психопатологической симптоматики (Тартуская психиатрическая шкала симптоматики), которые внедрены в практику психиатрической сети Эстонской ССР. Ю. М. Саарма описал своеобразный симптом в речи больных шизофренией (симптом Саарма), много работал над конкретизацией диагностических критериев шизофрении.

По инициативе Ю. М. Саарма и под его руководством проведены уже два этапа психиатрического эпидемиологического обследования Эстонской ССР, которым охвачена одна треть населения республики. В результате этого обследования собраны

ценные данные для дальнейшей организации психиатрической помощи в Эстонской ССР и богатый материал для научных исследований, которые уже ведутся учениками Ю. М. Саарма под его прямым руководством.

Ряд работ Юрия Мартыновича посвящен организации психиатрической помощи в республике, внедрению современных форм реабилитации психически больных, истории психиатрии и проблемам врачебной деонтологии и этики.

Результаты исследований Ю. М. Саарма изложены более чем в 160 публикациях в отечественных и зарубежных изданиях. Он выступал на республиканских, всесоюзных и зарубежных форумах психиатров, участвовал в работе всемирных съездов психиатров и международных съездов психофармакологов, поддерживая тесные научные контакты с ведущими психиатрами и исследовательскими центрами в Советском Союзе и за рубежом.

Юрий Мартынович — талантливый и разносторонний педагог, участвующий в подготовке целого поколения молодых специалистов республики. Начав свою педагогическую деятельность ассистентом и старшим преподавателем, он наряду с практическими занятиями по психиатрии в течение небольшого периода проводил занятия и по судебной медицине, уже будучи доцентом, читал лекции по судебной психиатрии студентам юридического факультета. Став профессором, Ю. М. Саарма читал лекции студентам медицинского и юридического факультетов, а на психологическом отделении — лекции по психологии, психиатрии, медицинской психологии, психогигиене, нейропсихологии, психофармакологии и врачебной этике. Со времени создания при Тартуском государственном университете факультета специализации и усовершенствования врачей, стоматологов и фармацевтов Ю. М. Саарма читает лекции по некоторым разделам психиатрии на курсах специализации по психиатрии и на курсах усовершенствования наркологов и участковых врачей. Глубокие по содержанию, четкие и логичные по построению и изложению лекции Юрия Мартыновича пользуются большой популярностью среди врачей и студентов.

Систематически работает Ю. М. Саарма и над усовершенствованием методики учебного процесса, внедряя современные технические средства для большей наглядности представляемого материала (звукозапись, световое изображение). Написанные им учебники «Судебная психиатрия» (1970), «Психопатология» (1977) и «Клиническая психиатрия» (1980) являются основой оригинальной психиатрической литературы на эстонском языке, постоянно пополняемой им многими учебными пособиями: «Материалы для занятий по психиатрии» (в соавторстве с Э. Ю. Кару, «Психопатологическое исследование больных», «Психиатрическая симптоматика», «Психиатрическая синдро-

логия», «Психиатрическая нозология», «Судебная психиатрия» (в соавторстве с В. А. Вахингом).

Неоценима роль Ю. М. Саарма в воспитании молодого поколения психиатров республики, из которых каждый в большей или меньшей степени может себя считать его учеником. Начиная с 50-х годов колыбелью будущих психиатров республики становится кружок психиатрии СНО. Юрий Мартынович руководил этим кружком в течение двух десятилетий, под его руководством интересующиеся психиатрией студенты приобрели свои первые знания в теории и практике психиатрии, сделали свои первые шаги в науке. Юрий Мартынович является научным руководителем более чем пятидесяти студенческих научных конкурсных работ.

С 1968 по 1978 гг., будучи главным психиатром Министерства здравоохранения ЭССР на общественных началах, Юрий Мартынович постоянно заботился о повышении профессионального уровня психиатров республики. По его инициативе и под его постоянным руководством в республике стали проводиться регулярные семинары усовершенствования психиатров (5—6 семинаров в год), которые быстро завоевали большую популярность своей формой проведения. В Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице по его инициативе и под его руководством систематически проводятся клинические конференции и совещания для ознакомления с новейшими достижениями психиатрии и по разбору историй болезней.

Ю. М. Саарма является научным руководителем 6 докторских и 12 кандидатских диссертаций. Основанная им лаборатория (в настоящее время лаборатория психофармакологии входит в состав института общей и молекулярной патологии Тартуского государственного университета) и возглавляемая им кафедра приобрели под его руководством большой научный и педагогический потенциал. В последние годы кафедра психиатрии трижды выходила победителем в социалистическом соревновании на факультете и дважды в университете, а Юрий Мартынович стал победителем в индивидуальном социалистическом соревновании среди преподавателей.

Научный и педагогический опыт Ю. М. Саарма высоко ценится не только на родине. Он неоднократно выступал с лекциями по приглашению зарубежных университетов — в 1967, в 1972, в 1978 гг. в Финляндии, в 1966, в 1973 и в 1975 гг. в Канаде. В 1973 г. работал 10 месяцев профессором в университете МакГилла в Монреале, знакомя зарубежных коллег с передовыми достижениями советской психиатрии, с результатами собственных исследований, развивая плодотворное международное сотрудничество в области высшей нервной деятельности и клинической психофармакологии.

Много знаний и сил Ю. М. Саарма отдает организационным вопросам в медицинской науке и общественной работе. Он является членом проблемной комиссии по психиатрии АМН СССР, членом проблемной комиссии по наркологии МЗ СССР, членом президиума правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров, председателем совета по защите кандидатских диссертаций по неврологии, нейрохирургии и психиатрии при ТГУ, заместителем председателя комиссии по борьбе с алкоголизмом при МЗ ЭССР, членом научных советов МЗ ЭССР, Тартуского государственного университета и его медицинского факультета, председателем Всемирной ассоциации высшей нервной деятельности, советником и членом Международного общества социальной психиатрии, членом редакционной коллегии БМЭ, журналов «Активитас нервоза супериор» (Прага) и «Здравоохранение Советской Эстонии», почетным членом общества невропатологов и психиатров Латвийской ССР, Североамериканского общества Павлова и Бельгийского общества психиатров, членом-корреспондентом Канадского общества психиатров и Турецкого общества психофармакологов.

Член КПСС с 1964 г., Ю. М. Саарма выполнял ответственные поручения в партийных органах Тартуского государственного университета и в советских органах города Тарту.

В 1958—1963 гг. Ю. М. Саарма исполнял обязанности научного секретаря медицинского факультета Тартуского государственного университета, а с 1963 по 1966 г. был деканом факультета.

При всех своих обязанностях Юрий Мартынович уже в течение более чем двух десятилетий ведет благородную работу по популяризации проблем психического здоровья и психиатрии среди населения республики. Редактированный им объемистый том «Психическое здоровье» в двух изданиях, его популярные брошюры и выступления в печати, по радио и телевидению играют важную роль в правильной ориентации широких слоев населения в вопросах психиатрии, в образовании адекватной установки людей к психическим болезням и к учреждениям психиатрической помощи.

Энергичная, последовательная, плодотворная работа Ю. М. Саарма неоднократно находила высокое признание правительственных и научных органов. Он трижды награждался почетными грамотами Президиума Верховного Совета ЭССР, ему присуждено почетное звание заслуженного врача ЭССР, он лауреат государственной премии по науке ЭССР 1975 г. С 1974 г. Ю. М. Саарма — член-корреспондент АМН СССР.

Юрий Мартынович сам считает себя прежде всего психиатром-клиницистом. На первое место он всегда ставит заботу о здоровье больных, воспитывая своих учеников в таком же духе. Имея большую нагрузку консультативной работы не только в

Тартуской клинике, но и других психиатрических учреждениях республики, он находит время дать совет и оказать помощь, когда к нему обращаются в самых сложных диагностических, лечебных и организационных вопросах. Вся его жизнь связана с клиникой, он как никто другой знаком с деятельностью психиатров республики и как никто другой заботится о ее усовершенствовании на всех уровнях.

Человек исключительной добросовестности, трудолюбия и требовательности к себе, ученый высокой эрудиции, обладающий многосторонними и глубокими интересами, уважаемый учитель и вдохновитель научных работ, энергичный организатор, гуманный и умный врач — Юрий Мартынович Саарма по праву заслужил признание своих коллег и учеников как лидер психиатрии Эстонской ССР и выдающийся ученый-психиатр.

Свой славный юбилей — 60-летие со дня дождения — Юрий Мартынович встречает в полном расцвете творческих сил. Коллеги, ученики и ученики глубоко уверены, что плодотворный труд Ю. М. Саарма приведет советскую психиатрию в последующие годы ко многим замечательным достижениям.

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЛАБОРАТОРИИ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

М. М. Саарма

Лаборатория экспериментальной и клинической психофармакологии НИИ общей и молекулярной патологии Тартуского государственного университета

Лаборатория психофармакологии была создана при медицинском факультете Тартуского госуниверситета в 1968 году, но исследования кортикальной и вегетативной деятельности проводились на кафедре психиатрии и ранее.

В 1886—1891 гг. заведующим кафедрой психиатрии Тартуского университета работал профессор Э. Крепелин. До приезда в Тарту он занимался экспериментально-психологическими исследованиями в лаборатории известного немецкого психолога В. Вундта. Эти исследования Э. Крепелин продолжил в Тарту, изучая влияние ряда препаратов (амилнитрит, эфир, хлороформ, алкоголь, кофеин, теofilлин, гиосцин) при помощи различных психологических тестов (32, 52). После отъезда Э. Крепелина из Тарту в 1891 г. подобные исследования постепенно сокращались, потом наступил длительный перерыв.

В 1949 году состоялась объединенная сессия Академии Наук СССР и Академии Медицинских Наук СССР, на которой основательно разбирались перспективы дальнейшего развития науки. Много внимания было уделено учению И. П. Павлова, его теоретическому и практическому значению в биологии и медицине, в том числе и в психиатрии. В начале 1950-х годов преподаватель кафедры психиатрии Тартуского госуниверситета Ю. М. Саарма познакомился в Ленинграде в клиниках И. П. Павлова и в Институте психоневрологии им. В. М. Бехтерева с методиками исследования высшей нервной деятельности человека. Вернувшись из Ленинграда, Ю. М. Саарма начал работу по подготовке условий для проведения исследований высшей нервной деятельности при кафедре психиатрии Тартуского госуниверситета.

В 1952 г. нынешний член-корреспондент АМН СССР, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии профессор

Ю. М. Саарма (в то время старший преподаватель) создал при кафедре психиатрии лабораторию высшей нервной деятельности. С этого момента возобновились исследования кортикальной и вегетативной деятельности на современном уровне науки в Тартуском госуниверситете. С самого начала работы главными направлениями научных исследований были: 1) изучение закономерностей патогенеза различных психических заболеваний, 2) исследование механизма действия методов лечения психически больных, 3) уточнение дифференцированных прогностических критериев к применению отдельных лечебных средств. Для достижения поставленных целей постепенно вырабатывали комплекс методов исследования. Основой исследований, проводимых под руководством Ю. М. Саарма, послужил ряд принципов, существующих и в настоящее время: 1) методики должны быть простыми, понятными для больных и не требующими особых усилий или знаний от исследуемого, 2) экспериментальные исследования высшей нервной деятельности должны быть комплексными, 3) при выборе методик необходимо учитывать ведущую и руководящую роль второй сигнальной системы у человека как в норме, так и в патологии, 4) применяемые методики должны быть такими, чтобы их результаты можно было интерпретировать исходя из основных физиологических закономерностей высшей нервной деятельности, 5) экспериментальные исследования у больных необходимо проводить динамически, 6) весьма важно, чтобы результаты применяемых методик имели цифровое выражение (17).

В настоящее время в комплекс методик исследования нервной деятельности включаются: тест оперативной памяти, опыт с запоминанием, ассоциативный эксперимент, тест со сложением, корректурный тест, опыт с моторным рефлексом, частота пульса и дыхания, электрическое сопротивление кожи, артериальное давление. Общее количество исследуемых функциональных показателей 40, из них высшую нервную деятельность характеризуют 29, а вегетативные функции — 11. Состояние возбудительного процесса характеризуют 15, стабильность возбудительного процесса и состояние внутреннего торможения — по семь показателей. Тонус вегетативной нервной системы определяется с помощью семи, реактивность — четырех показателей (17, 38, 39).

Комплекс методик позволяет исследовать замыкательную деятельность и течение старых связей второй сигнальной системы, взаимодействие сигнальных систем, деятельность первой сигнальной системы и вегетативные функции. Используют и общепризнанные методики, широко применяемые в исследованиях высшей нервной деятельности, но их модифицировали, исходя из конкретных задач, причем их уточнение и стандартизация проводились на основе систематического обследования здоровых людей. Вначале в программу научных исследований лабо-

ратории входили наблюдения кортикальной деятельности больных шизофренией. В исследованиях принимали активное участие врачи Тартуской республиканской клинической психоневрологической больницы и студенты медицинского факультета, члены кружка психиатрии СНО ТГУ. В результате проведенных наблюдений в 1954 г. была представлена на конкурс работа студента V курса медицинского факультета У. Бремса «Исследования условного моторного рефлекса у больных хронической шизофренией», в которой автор доказал наличие инертного запредельного торможения в кортикальных функциях (30). Последовали другие работы (31, 35), посвященные кортикальной деятельности больных шизофренией (У. Бремс, В. Пайс), парной деятельности больших полушарий головного мозга, динамике простого моторного стереотипа и взаимосвязи моторной деятельности и вегетативных функций у здоровых людей (Л. Алликметс, Э. Кросс, М. Саарма) (28, 51). Так была заложена основа для дальнейшего расширения тематики и методик научных исследований в области патофизиологии и физиологии высшей нервной деятельности.

Целью научных исследований Ю. М. Саарма были уточнение кортикальной и вегетативной деятельности и их соотношений у больных шизофренией, изучение динамики клинической симптоматики, высшей нервной деятельности и их взаимоотношений в ходе инсулинотерапии, уточнение механизма действия инсулинотерапии, и выяснение дифференцированных показаний к применению последней, основывающихся на особенностях кортикальной и вегетативной деятельности (15, 16, 17). Результаты исследований Ю. М. Саарма оформлены в докторской диссертации «О действии инсулинового лечения на анимальную и вегетативную нервную систему больных шизофренией» (Тарту, 1962), где автор доказал связь между динамикой клинической картины и изменениями высшей и вегетативной нервной деятельности, а также указал на возможность оценить прогноз и эффективность инсулинотерапии на основе исходного состояния кортикальных и вегетативных функций.

К этому времени на кафедре психиатрии под руководством Ю. М. Саарма постоянно работала группа энтузиастов, которые интересовались отклонениями высшей нервной деятельности при психических заболеваниях. Проводились исследования функционального состояния центральной и вегетативной нервной системы у больных шизофренией и неврозами (34, 51). Результаты проведенной работы оформились в виде студенческих конкурсных работ и были доложены на республиканских конференциях невропатологов и психиатров Эстонской ССР. Ю. М. Саарма знакомил с результатами своей работы на университетских, республиканских и всесоюзных научных конференциях и в республиканских и всесоюзных публикациях (16, 17, 18).

С появлением некоторых средств в системе лечения психиче-

ских заболеваний значительно расширилась программа научно-исследовательской работы, проводимой в лаборатории высшей нервной деятельности. Наблюдения за воздействием однократных доз препаратов на кортикальные и вегетативные функции способствовали более глубокому пониманию механизма их клинического действия. Исследования в ходе курсового применения лекарств позволяли оценить образование терапевтического эффекта, дали возможность осмыслить изменения клинических проявлений болезней, оценить глубину достигнутой ремиссии и выявить дополнительные дифференцированные показания к применению отдельных препаратов, основывающихся на особенностях кортикальной и вегетативной деятельности (11). Проводились исследования воздействия однократной дозы препаратов (аминазин, трифлуоперазин, резерпин, галоперидол, имипрамин) на высшую и вегетативную нервную деятельность здоровых людей. Подобные исследования проводились также у психически больных. В этот же период развивалось сотрудничество с кафедрой фармакологии (29), там проводились экспериментальные исследования тех же препаратов. В итоге расширилось и углубилось понимание механизма действия отдельных препаратов, а также их клинического влияния, практика получила указания к более целенаправленному проведению терапии, сокращалась длительность стационарного лечения больных и повышался лечебный эффект. Часть результатов исследований была включена в кандидатскую диссертацию М. М. Саарма «Клинико-физиологическое действие аминазина, трифлуоперазина и галоперидола при хронической шизофрении» (Тарту, 1967). Автор показал, что исследованные препараты оказывают неодинаковое влияние на состояние возбудительного процесса, динамика кортикальных и вегетативных функций позволяет точнее оценивать эффект лекарств, а особенности кортикодинамики можно использовать в качестве дополнительных дифференцированных прогностических критериев для применения отдельных препаратов.

С 1964 года труды лаборатории высшей нервной деятельности кафедры психиатрии ТГУ вышли на международную арену. Именно в этом году Ю. М. Саарма выступил на международном конгрессе в Лондоне с докладом о применении инсулинотерапии в лечении больных шизофренией, о ее действии на кортикальные и вегетативные функции, о влиянии инсулинового лечения на патогенетические звенья шизофрении и о прогностических критериях к применению инсулиношоковой терапии в лечении шизофрении. Применяемый комплекс методик исследования кортикальных и вегетативных функций обоснованно заслужил общее признание. После этого Ю. М. Саарма регулярно принимал участие в работе международных конференций и конгрессов, в докладах излагал результаты исследований, проведенных в лаборатории высшей нервной деятельности (36, 37). Доказа-

тельством общего признания является тот факт, что на 4-ом всемирном конгрессе психиатров в Мадриде в сентябре 1966 года профессор Ю. М. Саарма был избран вице-президентом Международной Ассоциации высшей нервной деятельности, а после этого почетным или корреспондирующим членом ассоциаций психиатров многих стран мира (США, Канада, Турция, Бельгия, Международное общество социальной психиатрии). Методический подход к исследованиям высшей нервной деятельности и результаты исследований в области психиатрии и психофармакологии отмечены всеобщим признанием и во всесоюзном масштабе. Все это создало благоприятные условия для открытия проблемной лаборатории психофармакологии при Тартуском госуниверситете.

Лаборатория психофармакологии ТГУ была создана приказом Государственного Комитета высшего и среднего специального образования Совета Министров Эстонской ССР от 22 ноября 1967 г. Научным руководителем лаборатории стал доктор медицинских наук профессор Ю. М. Саарма. Основная задача проблемной лаборатории была сформулирована следующим образом: путем комплексного клинико-физиологического исследования (включая электрофизиологические методы и методы изучения высшей нервной деятельности) выяснить терапевтический механизм важнейших психотропных веществ и выработать дифференцированные показания к применению у больных с депрессивными состояниями и шизофренией. Конкретные работы лаборатории объединены общей темой — Патогенез и лечение депрессивных состояний и шизофрении. Названная тема зафиксирована в плане важнейших научно-исследовательских работ Тартуского госуниверситета и координирована с головным институтом — Институтом психиатрии АМН СССР. Основным направлением научно-исследовательской работы лаборатории психофармакологии являлось и является: исследование кортикальной и вегетативной деятельности у больных шизофренией и депрессивными состояниями в связи с особенностями клинической картины, уточнение патогенеза психических заболеваний и выяснение кортикодинамики в ходе лечения различными средствами, уточнение их механизма действия и выявление дифференцированных прогностических признаков для применения отдельных препаратов, главным образом, нейролептических и антидепрессивных средств. Развитие методик исследования и появление новых психотропных средств способствовало расширению тематики научно-исследовательской работы лаборатории психофармакологии.

С начала своего существования лаборатория психофармакологии сохраняла тесные связи с кафедрами медицинского факультета ТГУ, которые изучали действие психотропных средств. Самостоятельное существование лаборатории способствовало

расширению материально-технической базы, в связи с этим расширялись связи с кафедрой психиатрии ТГУ. Как правило, все преподаватели кафедры психиатрии являются и сотрудниками лаборатории психофармакологии. То же самое можно сказать и о работе студентов, членов кружка психиатрии СНО: нередко руководителями экспериментальных исследований, проводимых на базе лаборатории и ее методиками исследования, являются преподаватели кафедры. Все преподаватели в совершенстве владеют методиками исследования высшей нервной деятельности, применяемыми в лаборатории.

Перед созданием лаборатории психофармакологии исследования, проводимые в области психофармакологии при кафедре психиатрии, нередко связывались с экспериментальными исследованиями на кафедре фармакологии под руководством доктора медицинских наук профессора Л. Х. Алликметса. Эти связи в период существования лаборатории психофармакологии расширились, углубились и стали более координированными и целенаправленными, о чем свидетельствуют многочисленные совместные публикации и выступления на конференциях (II). На кафедре биохимии проводились исследования действия психотропных средств, которые также связывались с научно-исследовательской работой лаборатории психофармакологии (19, 26).

Для деятельности лаборатории психофармакологии характерно постоянное дополнение методик исследования: или вводятся новые методики, дающие больше информации, или дополняются техническое проведение исследований и обработка результатов (12, 17, 22, 24). При этом строго соблюдается принцип: новые тесты должны быть более содержательными и точными по информации об исследуемых функциях. В 1968 году лаборатория психофармакологии получила 17-канальный электроэнцефалограф, применение которого позволило повысить уровень нейрофизиологических исследований (12). С 1974 года в лаборатории систематически проводятся исследования иммунологической реактивности (23, 27, 50). С целью более точной и объективной регистрации клинического состояния психически больных с 1974 года по инициативе профессора Ю. М. Саарма при научных исследованиях успешно применяется ряд клинических шкал: Тартуская шкала оценки выраженности психической симптоматики, шкала психопатологической симптоматики АМП, краткая психиатрическая шкала оценки состояния больных (БПРС), шкала для оценки депрессивной симптоматики по Гамильтону и шкала осложнений (20, 42). В 1977 году для исследования функций памяти в лаборатории был составлен комплекс, состоящий из 6 тестов, характеризующих интеллект и различные функции памяти исследуемого. Введены современные методы проведения научных исследований: применение плацебо

и испытание лекарств под двойным слепым контролем (11, 12, 19, 42, 43).

Методики исследования высшей нервной деятельности применяются не только в лаборатории психофармакологии и на кафедре психиатрии ТГУ, но и в психиатрических учреждениях республики, в том числе в Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице, Таллинской республиканской психоневрологической больнице и Ямеялаской республиканской психоневрологической больнице. В 1973 году профессор Ю. М. Саарма находился в длительной командировке в Монреале (Канада), в результате которой в программу их научных исследований были включены методы исследования высшей нервной деятельности, применяемые в лаборатории психофармакологии ТГУ, а в иностранной литературе публикуются данные о применении Тартуской тест-батареи.

Многие работы лаборатории психофармакологии и кафедры психиатрии Тартуского госуниверситета посвящены уточнению клинико-нейрофизиологических отклонений при психических заболеваниях. Исследования позволили уточнить кортикодинамику больных шизофренией, главным образом, параноидной формой в связи с типом течения, и выяснить отклонения ассоциативной деятельности у них (6, 9, 40, 43, 48). У больных с депрессивными состояниями уточнены особенности кортикальной и вегетативной деятельности при эндо- и экзогенных депрессиях, при различных вариантах депрессивного синдрома (12, 14, 41). Ряд работ посвящен клинико-нейрофизиологической характеристике неврозов и невройдов (8, 10), их результаты позволяют глубже понимать клинические проявления и динамику этих заболеваний. Немаловажное значение при уточнении патогенеза шизофрений, алкоголизма и неврозов имеет изучение иммунологической реактивности (23, 27, 50).

Результаты исследований больных алкоголизмом Х. Я. Вяре оформил в виде кандидатской диссертации «Некоторые вопросы патогенеза и клиники алкоголизма и место транквилизаторов в лечении больных алкоголизмом» (Тарту, 1969) и в виде докторской диссертации «Об изменении реактивности и о взаимосвязях психических и соматических расстройств при алкоголизме» (Тарту, 1975). Х. Я. Вяре (3, 4, 5) изучал динамику расстройств высшей нервной деятельности и зависимости от углубления алкоголизма и в связи с самыми различными сторонами жизнедеятельности человека и характером их отклонений. В итоге автору удалось раскрыть ряд интимных патогенетических звеньев развития алкоголизма, а заодно открыть и новые перспективы лечения больных алкоголизмом, связанные с патогенезом заболевания.

В своей кандидатской диссертации «О связях социальной дезадаптации и психических нарушениях у подростков» (Тарту, 1978) М. О. Тааль (25) подчеркивает, что отклонения в поведе-

нии и социальной адаптации подростков с различными психическими расстройствами отражаются в нарушениях высшей нервной деятельности и заключаются в слабости возбудительного процесса на уровне второй сигнальной системы, в результате которой кортикальная деятельность легко поддается затормаживающему влиянию со стороны внешних раздражителей. Учитывая интенсивность и характер нарушений кортикальной деятельности, легче выбирать правильные мероприятия для профилактики и коррекции нарушений поведения.

Лаборатория психофармакологии уделяет внимание и исследованию нейролептиков (2, 6, 9, 40, 43, 48). Так, изучено воздействие метофеназина, тиопроперазина, галоперидола, триперидола, навана и пимозида на клиническое состояние и кортикодинамику больных шизофренией, результаты наблюдений позволили выявить дифференцированные прогностические признаки для применения этих препаратов, основывающиеся на особенностях кортикальной и вегетативной деятельности. Результаты исследований инсулинотерапии и курсового применения аминазина, трифтазина, галоперидола и комбинации аминазина с трифтазином отражены в монографии Ю. М. Саарма «Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией» (Таллин, 1970), в которой автор убедительно доказывает значение изучения отклонений кортикальных и вегетативных функций при уточнении клинического состояния и его динамики в ходе лечения, а также при прогнозе ожидаемой эффективности и при выборе препарата. В кандидатской диссертации В. А. Вахинга «Действие психотропных веществ на центральные эффекты ацетилхолина, серотонина и норадреналина» (Тарту, 1971) изучено воздействие медиаторов на эмоциональные реакции. Исследования влияния психотропных средств (тизерцин, галоперидол) способствовали раскрытию их центральных эффектов и добавили ценные данные к пониманию их терапевтического эффекта (2). Кандидатская диссертация Ю. А. Лийвамяги «Клинико-физиологические данные о действии курса лечения метафеназином, тиопроперазином и триперидолом при параноидной шизофрении» (Тарту, 1974) посвящена проблемам лечения больных шизофренией: автор связывает клинические проявления на отдельных этапах течения заболевания и динамику клинического состояния с особенностями кортикальной и вегетативной деятельности, результаты проведенных исследований использованы при прогнозе терапии и оценке достигнутого лечебного эффекта (6).

Также уточнено влияние нейролептиков на кортикальные функции больных алкоголизмом (Х. Я. Варе), в результате чего расширились возможности лечения алкоголизма (3, 4). Применение малых доз нейролептиков нашло обоснование в динамике клинического состояния, высшей и вегетативной деятельности больных невротами и с невротоподобными состояниями. Таким

образом, открылись новые перспективы в лечении этих больных (7).

С целью повышения эффективности лечения депрессивных больных изучены антидепрессивные средства: левомепромазин, парстелин, ниаламид, имипрамин, тримепримин, амитриптилин, тразодон, протиаден, инказан, паразидол, электросудорожная терапия и хлористый аммоний (1, 7, 12, 13, 19, 21, 22, 29, 33, 42, 44, 45, 46, 49). Обычно параллельно проводили экспериментальное изучение препаратов (на кафедре фармакологии), исследование однократной дозы лекарств под контролем плацебо и изучение воздействия курсового применения лекарств на клинические проявления, кортикальную и вегетативную деятельность. В кандидатской диссертации Л. С. Мехилане «Действие левомепромазина и тримепримина на отрицательные эмоции» (Тарту, 1972) сопоставлены результаты однократного применения названных препаратов в экспериментальных условиях и у депрессивных больных. В итоге автору (7) удалось более широко раскрыть механизмы терапевтического воздействия исследованных антидепрессантов (1, 7.). В докторской диссертации М. М. Саарма «Клинико-нейрофизиологический анализ депрессивных состояний и их лечения» (Тарту, 1974) сопоставлена клиническая характеристика различных вариантов депрессии по нозологии и ведущему синдрому с особенностями кортикальной и вегетативной деятельности, исследована их динамика под влиянием курсового применения различных антидепрессивных средств (левомепромазин, парстелин, ниаламид, имипрамин, амитриптилин, хлористый аммоний и электросудорожная терапия) и приведены дифференцированные прогностические критерии для применения этих средств, основывающиеся на особенностях клинической картины и кортикодинамики (12).

Серию исследований тразодоном, инказаном и имипраминоном проводили под двойным слепым контролем (19, 22, 42, 49). В виде внутривенных инфузий применяли имипрамин, тразодон и анафранил (19, 42). Все проведенные данные позволяли уточнять механизм действия изученных антидепрессивных средств, глубже понимать их клинический эффект и выявить дифференцированные прогностические признаки для их применения. В результате проведенной работы стал более оперативным выбор лекарств, сократилось пребывание больных в стационаре и повысилась терапевтическая эффективность.

Ряд работ посвящен изучению эффектов транквилизаторов на клиническое состояние и кортикодинамику больных неврозами и с невротоподобными состояниями. Исследовали воздействие таких препаратов, как седуксен, феназепам, грандаксин и др., нередко в комбинации с нейролептиками и антидепрессантами. Также изучена роль транквилизаторов в комплексе лечения больных алкоголизмом (Х. Я. Вяре). В результате этого были рас-

ширены перспективы терапевтического воздействия на больных с невротическими расстройствами и хроническим алкоголизмом.

С целью выявления роли ноотропических препаратов (глутаминовая кислота, аминалон, ноотропил) проведена серия исследований у пожилых больных с органическим повреждением мозга (47).

Таким образом, в лаборатории психофармакологии проведены обширные исследования с целью изучения влияния различных психотропных препаратов, результаты которых содействовали более дифференцированному выбору лекарств в лечении психически больных и повышению эффективности их лечения.

Результаты научно-исследовательской работы лаборатории психофармакологии Тартуского госуниверситета доложены на многих международных конгрессах (в том числе на 5-ом и 6-ом всемирных конгрессах психиатров) и конференциях, на всесоюзных и республиканских конгрессах, съездах, конференциях и совещаниях. Результаты научно-исследовательских работ внедрены в практической работе психиатрической сети Эстонской ССР, применяются в научно-исследовательской работе лаборатории психофармакологии и кафедры психиатрии, а также в педагогическом процессе кафедры психиатрии Тартуского госуниверситета.

За исследования по экспериментальной и клинической психофармакологии нейролептиков и антидепрессантов коллективу исследователей (Ю. М. Саарма, Л. Х. Алликметс, Х. Я. Вяре, Л. С. Мехилане, М. М. Саарма, В. А. Вахинг, Ю. А. Лийвамяги, Л. Э. Кару) в 1975 году присуждена премия Советской Эстонии.

С 1968 по 1979 годы было опубликовано 126 работ, из них в заграничных изданиях — 31, во всесоюзных — 29. В 1970 году вышла из печати монография Ю. М. Саарма «Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией (Таллин, изд-во «Валгус»». В настоящее время в издательство сдан сборник «Клиническая психофармакология», в котором наряду с данными литературы отражаются и результаты психофармакологических исследований, проведенных в лаборатории психофармакологии и на кафедре психиатрии ТГУ.

По тематике лаборатории защищено 2 докторских и 5 кандидатских диссертаций. В настоящее время на базе лаборатории психофармакологии проводятся исследования для 1 докторской и 3 кандидатских диссертаций.

До 1979 года штатный состав лаборатории психофармакологии включал 6 должностей: 1 старший научный сотрудник, 2 младших научных сотрудника, 1 инженер, 2 старших лаборанта. В период 1968—1979 в лаборатории работали: старшими научными сотрудниками — М. М. Саарма; младшими научными сотрудниками — Х. Васар, Л. С. Мехилане, А. М. Аадасоо, А. О. Михельсон, Л. Ю. Тоомаспээг, Т. К. Аган; инженерами —

Э. Кодрес, В. Лудри; старшими лаборантами — А. Клоостер, Р. Кивасте, Э. Юхкам, Т. Палу.

Каждый научный сотрудник занимается конкретными научными проблемами с целью подготовки диссертации и принимает участие в педагогической работе кафедры психиатрии. О подготовке кадров для кафедры психиатрии свидетельствует тот факт, что из сотрудников лаборатории переведено в состав кафедры 3 человека (в основном после защиты диссертации), так что в настоящее время все преподаватели кафедры имеют научную степень. С другой стороны, преподаватели кафедры при проведении научных исследований используют материально-техническую базу лаборатории, это обуславливается и тем обстоятельством, что тематика научных исследований кафедры и лаборатории во многом совпадают.

Постоянно принимает участие в работе лаборатории психофармакологии 6—10 студентов, членов кружка психиатрии СНО ТГУ. Студентами проведены исследования высшей нервной деятельности здоровых людей, изучено влияние психотропных веществ на кортикальные и вегетативные функции здоровых лиц и психически больных. Таким образом лаборатория психофармакологии постоянно углубляет знания по выбранной специальности будущих психиатров и подготавливает кадры для лаборатории и кафедры психиатрии.

В 1979 году при Тартуском университете создан Научно-исследовательский институт общей и молекулярной патологии. В состав института включена лаборатория экспериментальной и клинической психофармакологии со штатными составом: 2 старших научных сотрудника — М. М. Саарма, М. Я. Оттер; 4 младших сотрудника — А. О. Михельсон, Л. Ю. Тоомаспоэг, Т. К. Аган, Т. Жарковский; 2 инженера — С. Сибуль, Э. Юхкам; 1 старший лаборант — Ю. Х. Хансон, 1 лаборант — К. Пяхнапуу. В настоящее время в составе лаборатории имеется группа экспериментальной психофармакологии. Это позволяет углублять и расширять исследования по изучению механизма действия изучаемых препаратов и тем самым повышать качество и эффективность всей научной работы, проводимой в лаборатории.

Основной целью деятельности лаборатории было повышение эффективности лечения психически больных, это остается главным принципом в работе лаборатории экспериментальной и клинической психофармакологии Научно-исследовательского института общей и молекулярной патологии Тартуского государственного университета и в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аликметс Л. Х., Мехилане Л. С. Действие левомепромазина и трипропримина на эффекторные центры эмоций в гипоталамусе. — В сб.: Вопросы клинической неврологии и психиатрии, 9. Тарту, 1972, 98.

2. Вахинг В. А. Действие психотропных веществ на центральные эффекты ацетилхолина, серотонина и норадrenalина. Канд. дисс. Тарту, 1971.
3. Вяре Х. Я. Некоторые вопросы патогенеза и клиники алкоголизма и место транквилизаторов в лечении больных алкоголизмом. Канд. дисс. Тарту, 1969.
4. Вяре Х. Я. Об изменении реактивности и о взаимосвязях психических и соматических расстройств при алкоголизме. Докт. дисс. Тарту, 1975.
5. Вяре Х. Я. О некоторых нейрофизиологических механизмах эйфории. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 19.
6. Лийвамяги Ю. А. Клинико-физиологические данные о действии курса лечения метафеназином, тиопроперазином и триперидолом при паранойдной шизофрении. Канд. дисс., Тарту, 1974.
7. Мехилане Л. С. Действие левомепромазина и тримепримина на отрицательные эмоции. Канд. дисс. Тарту, 1972.
8. Мехилане Л. С. Клинико-нейрофизиологическая характеристика депрессивного и психоневротического невроза. — В кн.: Вопросы ранней диагностики и лечения нервных и психических заболеваний. Каунас, 1979, 233.
9. Михельсон А. О. Действие лечения триседилом на ассоциативные процессы больных паранойдной шизофренией. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 74.
10. Михельсон А. О., Грюнталь Э. В., Консап К. О. Закономерности ассоциативной деятельности у больных неврозами и хроническим алкоголизмом. — В кн.: Проблемы васкулярной патологии мозга и психофармакологии. Таллин, 1977, 125.
11. Саарма М. М. Клинико-физиологическое действие аминазина, трифлюоперазина и галоперидола при хронической шизофрении. Канд. дисс. Тарту, 1967.
12. Саарма М. М. Клинико-нейрофизиологический анализ депрессивных состояний и их лечения. Докт. дисс., Тарту, 1974.
13. Саарма М. М. Клинико-физиологические прогностические признаки к применению различных антидепрессивных средств. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 100.
14. Саарма М. М. Нозологические и синдромологические особенности кортикальной и вегетативной деятельности при депрессивных состояниях. — В сб.: Проблемы шизофрении и психофармакологии. Тарту, 1977, 72.
15. Саарма Ю. М. О действии инсулинового лечения на аминальную и вегетативную нервную систему больных шизофренией. Докт. дисс. Тарту, 1962.
16. Саарма Ю. М. О некоторых взаимоотношениях нарушений нейродинамики при шизофрении. — «Уч. зап. Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1963, 143, 227.
17. Саарма Ю. М. Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, 1970.
18. Саарма Ю. М., Саарма М. М. Корреляции нарушения высшей нервной деятельности с давностью шизофренического процесса. — В сб.: Проблемы психиатрии. Л., 1967, вып. 2, 185.
19. Саарма Ю. М., Саарма М. М., Мехилане Л. С., Адамсоо А. М., Тарве У. С. Клиническая и экспериментальная характеристика антидепрессивного действия тразодона. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 106.
20. Саарма Ю. М., Саарма М. М., Мехилане Л. С. — Опыт использования оценочных шкал в фармакотерапии депрессивных состояний. — В сб.: Проблемы шизофрении и психофармакологии. Тарту, 1977, 44.
21. Саарма Ю. М., Саарма М. М. Влияние пипазидола на кортикальные функции депрессивных больных. — В кн.: Вопросы ранней диагностики и лечения нервных и психических заболеваний. Каунас, 1979, 252.

22. Саарма Ю. М., Саарма М. М. Высшая нервная деятельность и лечение депрессивных больных. — В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности, патофизиологии, клиники и терапии психозов. Киев, 1980, 2, 99.
23. Саарма Ю. М., Тоомаспэрг Л. Ю. Исследование противомозговых аутоантител в культуре лейкоцитов периферической крови больных шизофренией. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 109.
24. Сергеев В. Н. Динамика последовательного торможения в кортикальном моторном анализаторе. — В кн.: Проблемы васкулярной патологии мозга и психофармакологии. Таллин, 1977, 139.
25. Тааль Т. О. О связях социальной дезадаптации и психических нарушениях у подростков. Канд. дисс., Тарту, 1978.
26. Тарве У. С., Паэсалу Э. И., Тяхепылд Л. Я. Об участии Na^+ , K^+ — АТ Фазы мозга в механизме действия психотропных средств. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 111.
27. Тоомаспэрг Л. Ю., Тоомла О. Х. Динамика содержания сывороточных иммуноглобулинов у больных шизофренией под воздействием инсулинотерапии. — В кн.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейропсихофармакологии. Тарту, 1980, 53.
28. Allikmets, L., Kross, E., Saarma, M. Tähelepanekuid aju suurte poolkerade paarilisest tööst inimesel lihtsa motoorse refleksi puhul. — TRÜ üliõpilaste võistlustöö, Tartu, 1956.
29. Allikmets, L. H., Lapin, I. P. Influence of lesions of the amygdaloid complex on behavior and a effects of antidepressants in rats. — Intern. J. Neuropharmacology (Oxford), 1967, 6, 2,99.
30. Brems, U. Motoorse reaktsiooni uurimisi kroonilistel skisofreeniahaigetel. — TRÜ üliõpilaste võistlustöö, Tartu, 1954.
31. Brems, U. Närviprotsesside kortikaalsest irradiatsioonist ja kontsentratsioonist kroonilistel skisofreeniahaigetel. — TRÜ üliõpilaste võistlustöö, Tartu, 1955.
32. Kraepelin, E. Ueber die Beeinflussung einfacher psychischen Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena, 1892.
33. Mehilane, L. S. The effect of trazodone on the emotional behavior of animals. — In.: Depression and the role of trazodone in antidepressant therapy Roma, 1978, 135.
34. Must, V., Rebane, T., Haug, A. Südametegevuse ja hingamise vahekordadest mõnede vaimuhaiguste puhul. — TRÜ üliõpilaste võistlustöö, Tartu, 1960.
35. Pais, V. Kortikaalse analüüs-sünteesifunktsiooni uurimine kroonilistel skisofreeniahaigetel. — TRÜ üliõpilaste võistlustöö, Tartu, 1955.
36. Saarma, J. Prognosis of insulin therapy in schizophrenia based on higher nervous activity data. — Intern. J. Psychiatry, 1966, 2,4,431.
37. Saarma, J. Results and trends of conditioning studies in schizophrenia. — Intern. Review of Neurobiol., 1968, 11,227.
38. Saarma, J. Haige psühhopatoloogilise uurimise meetodika. Tartu, 1976.
39. Saarma, J. Psühhopatoloogia. Tallinn, 1977.
40. Saarma, J., Mehilane, L., Saarma, M., Liivamägi, J., Vasar, H. Evolution of the therapeutic effect of neuroleptics upon the higher nervous activity in schizophrenia. — Acta psychiatrica Belgica, 1970, 70.
41. Saarma, J., Mehilane, L., Saarma, M. Comparative reflexological studies in psychic disorders. Abstracts, VI World Congress of Psychiatry. Honolulu, 1977, 103.
42. Saarma, J., Morozov, G., Saarma, M., Aadamsoo, A. Efficacy of orally and intravenously administered trazodone in depression. — In.: Trazodone, an new broad-spectrum antidepressant. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980,83.

43. Saarma, J., Saarma, M. Comparative conditioning study of neuroleptics in normals and chronic schizophrenics. — In.: Proceedings of the Fifth International Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. Excerpta Medica International Congress Series, Amsterdam, 1966.
44. Saarma, J., Saarma, M. Neuropsychological analysis of the differentiated prognosis of antidepressants and ECT in depressive states. V World Congress of Psychiatry. Abstracts, 1971, 1032.
45. Saarma, J., Saarma, M. Conditioning studies on ammonium chloride therapy in depressive states. *Activitas nervosa superior*, 1971, 13, 2.
46. Saarma, J., Saarma, M. The action of antidepressants and convulsive treatment upon the higher nervous activity in depressive states. — *Conditional Reflex*, 1973, 8.1.
47. Saarma, J., Saarma, M., Aadamsoo, A., Jatsa, K., Liivamägi, J. The effect of succinic semialdehyde and sodium succinate on the higher nervous activity in normal subjects. — *International Pharmacopsychiatry*, 1975, 10,3, 149.
48. Saarma, J., Saarma, M., Liivamägi, J. Reflexological study in therapeutic action of neuroleptics. Abstracts, VI World Congress of Psychiatry. Honolulu, 1977, 103.
49. Saarma, J., Saarma, M. Effects of trazodone on the corticodynamics of depressive patients. — In.: *Depression and the role of trazodone in antidepressant therapy*. Roma, 1978, 100.
50. Saarma, J., Toomaspoeg, I., Toomla, O. Serum immunoglobulins in schizophrenics under active treatments. — In.: *Abstracts of the 12th CINP Congress*, Göteborg, 1980, 306.
51. Saarma, M. Kõrgema ja vegetatiivse närvisüsteemi funktsionaalsest seisundist ja omavahelistest seostest neuroosihaigetel. — TRÜ üliõpilaste võistlustöö. Tartu, 1960.
52. Sohr, A. *Pharmacotherapeutische Studien über das Hyoscin*. Inaug. — Dissertation, Dorpat, 1886.

О СТРУКТУРЕ БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ТАРТУСКУЮ ПСИХИАТРИЧЕСКУЮ КЛИНИКУ В 1881—1980 ГГ.

Л. С. Мехилане, К. Р. Педакмяз

Кафедра психиатрии Тартуского государственного университета

Прошло более 100 лет непрерывной работы Тартуской психиатрической клиники. В связи с этим задачей настоящего обзора является на основе регистрационных журналов клиники проанализировать по диагнозам структуру госпитализированных больных.

С 1881 по 1980 год было госпитализировано всего 49989 больных, в том числе 24911 (49,8 %) больных с психотическими расстройствами, 19267 (38,5 %) с непсихотическими расстройствами и 1614 (3,2 %) больных с психической отсталостью. В 2447 (5 %) случаях по данным регистрационных журналов диагноз остался невыявленным и 1750 (3,5 %) лиц среди госпитализированных оказались психически здоровыми. При этом за первые 65 лет работы клиники было госпитализировано всего 36,7 % из общего количества госпитализированных больных. Начиная с 1945 года наблюдается постоянная тенденция к возрастанию госпитализаций, достигая к 1961 году своего предела, более 1000 больных в год на 200 больничных мест (табл. 1).

Количество впервые госпитализированных больных показывает своеобразную тенденцию к снижению. Так, с 1881 по 1917 года первично госпитализированных было постоянно выше 80 %, что составляло в указанный период в среднем 88,8 % от всех госпитализированных больных. В дальнейшем до 1958 года первично госпитализированные составили в среднем 73 %. В последние 22 года продолжается увеличение повторных госпитализаций и первично госпитализированные составляют в среднем 55 % от общего количества госпитализированных больных.

Сравнение структуры больных по характеру психических расстройств показывает, что наряду с общим преобладанием больных с психозами и слабоумием наблюдаются два периода, когда больные с непсихотическими расстройствами преобладают

Динамика возрастания госпитализаций больных

Количество больных	Год, когда впервые был достигнут данный рубеж госпитализаций	Время, которое потребовалось для достижения данного рубежа
70 больных	1881	—
более 100 больных	1882	1 год
„ 200 „	1892	10 лет
„ 300 „	1907	15 лет
„ 400 „	1916	9 лет
„ 500 „	1917	1 год
„ 600 „	1950	33 года
„ 700 „	1957	7 лет
„ 800 „	1958	1 год
„ 900 „	1958	1 год
„ 1000 „	1961	3 года

среди госпитализированных (рис. 1). С 1911 по 1920 года больные с непсихотическими расстройствами составили 51,4 % от всех госпитализированных больных. Больные с психозами и слабоумием в этот же период составили 32,8%, а в период 1916—1920 только 26,2 %. С 1946 по 1965 год было госпитализировано в среднем 45,7 % больных с непсихотическими расстройствами и 42,2 % с психотическими расстройствами. В остальные годы госпитализация больных с психотическими расстройствами значительна преобладала. Наименьшее количество больных с непсихотическими расстройствами (27 %) от всех госпитализированных наблюдалось в период с 1921 по 1940 год.

Анализ госпитализированных больных по диагнозам показывает, что в первые годы работы клиники в основном ставился синдромологический диагноз. Преобладающими диагнозами больных с психотическими расстройствами в 1881—1885 годы явились различные варианты меланхолии (17,4 % от всех в этот период госпитализированных больных), мания (12,7 %), деменция (9,4 %), помешательство (5,6 %), реже гебефрения и кататония. Добавочно к перечисленным в 1891 году появился диагноз аменция, в 1896 году *dementia praecox* и годом позже, в 1897 году — *dementia paranoides*. Вместе с тем с первых лет работы клиники диагностировались и некоторые этиологические диагнозы: алкогольные психозы, сенильные и сифилитические

заболевания. Во многих перечисленных синдромологических диагнозах можно видеть проформы шизофрении (некоторые формы кататонии и гебефрении, *dementia praecox*, *dementia paranoïdes*) и маниакально-депрессивного психоза (периодическая мания и меланхолия) в их сегодняшнем понимании. Основной переход от синдромологического диагноза к нозологическому был осуществлён в 1910—1935 годы. Так, с 1909 года уже не существует диагноза помешательство, с 1921 года — деменция, с 1932 года — аменция, с 1938 года — *dementia praecox* и с 1947 года — *dementia paranoïdes*. Диагнозы маниакальное и меланхолическое состояние без уточнения их принадлежности к определённому заболеванию существовали ещё в 1961 и 1967 году соответственно (табл. 2).

Самую значительную часть (48,8 %) от всех больных с психотическими расстройствами составляют больные шизофренией. Диагноз шизофрения был впервые установлен в 1923 году. Все 4 формы твёрдо установились в практике Тартуской психиатрической клиники в 1948—1949 годах. В период с 1881 по 1920 год больные шизофренией не превышали 14,5 % (от 1,8 до 14,5 %), составляя в этот период в среднем 7,7 % от всех госпитализированных больных.

Начиная с 1921 года количество госпитализаций больных шизофренией возрастает, составляя до 1965 года в среднем 23,4 % от всех госпитализированных, а с 1966 года до настоящего времени в среднем 34,6 %. Характерно также, что до 1925 года из всех форм больных шизофренией до 75 % составлял диагноз *dementia praecox*. Начиная с 1926 года резко преобладает диагноз шизофрения без указания её формы, составляя до 1961 года в среднем 84,3 % от всех госпитализированных больных шизофренией. С 1966 года до настоящего времени резко возрастает диагноз паранойдная форма — 63,3 % из всех больных шизофренией.

Алкоголизм (психотические и непсихотические формы вместе) составляет 9,9 % от всех госпитализированных больных. С 1881 по 1935 год среднее количество госпитализированных больных алкоголизмом и алкогольными психозами составляет 5,4 %, с 1936 по 1975 год 12,6 %, а в последние пять лет больные алкоголизмом составляют в среднем 23,0 % из всех госпитализированных больных.

До 1916 года, кроме белой горячки, другие формы алкогольных психозов встречались редко. С 1926 до 1980 года больные с белой горячкой составляют 54 %, больные с алкогольным галлюцинозом — 36 % и больные с другими формами алкогольных психозов 10 % от всех алкогольных психозов.

Сифилитические заболевания составляют 3,1 % от всех госпитализированных больных. Значительная часть из этих больных госпитализирована с 1881 по 1945 год. В последние 20 лет госпи-

Количество больных с психотическими заболеваниями госпитализированны

Диагноз	Всего больных с данным диагнозом	% из всех госпитализированных	% больных с данным диагнозом						
			1881—1885	1886—1890	1891—1895	1896—1900	1901—1905	1906—1910	1911—1915
Помшательство	103	0,2	5,6	5,8	2,5	0,7	—	0,7	—
Паранойа	546	1,1	4,0	12,1	6,3	4,6	4,4	2,4	3,0
Аменция	145	0,3	—	—	3,2	2,4	2,7	0,7	2,0
Деменция	454	0,9	9,4	10,6	3,7	6,3	6,8	4,8	2,8
Мания	825	1,7	12,7	4,1	5,1	3,2	5,1	7,0	1,6
Меланхолия	1409	2,8	17,4	10,8	6,0	6,0	4,8	8,8	6,6
Шизофрения	12164	24,3	1,8	1,8	8,8	4,8	14,5	10,2	11,1
МДП	669	1,3	4,0	4,6	2,5	2,5	3,5	0,6	1,4
Инволюционные психозы	1512	3,0	—	—	—	—	0,1	—	0,1
Атеросклеротические психозы	958	1,9	—	—	—	—	—	—	0,5
Сенильные психозы	813	1,6	1,1	1,4	1,8	1,3	2,2	1,2	1,7
Сифилитические заболевания	1513	3,0	6,6	15,4	12,8	7,5	6,9	7,6	8,6
Алкогольные психозы	2051	4,1	0,5	2,0	1,1	2,6	1,3	2,1	1,0
Соматогенные психозы	540	1,1	—	—	—	—	—	—	—
Реактивные психозы	150	0,3	—	—	—	—	—	—	—
Другие или уточненные психозы	1059	2,1	5,0	5,0	5,1	4,0	4,7	2,4	2,5
Всего	24911	49,8	68,1	73,6	58,9	45,9	57,0	48,5	42,9

Таблица 2

1881—1980 гг. в Тартускую психиатрическую клинику

из всех госпитализированных больных в указанном периоде

21— 1925	1926— 1930	1931— 1935	1936— 1940	1941— 1945	1946— 1950	1951— 1955	1956— 1960	1961— 1965	1966— 1970	1971— 1975	1976— 1980
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3,2	3,5	0,9	1,2	0,2	—	—	—	—	—	—	—
0,8	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,6	3,4	5,1	6,0	2,1	0,8	0,6	0,4	0,04	—	—	—
0,3	6,1	6,2	9,8	6,6	3,4	1,0	0,5	—	0,1	—	—
0,6	24,3	24,5	18,2	26,9	23,9	21,3	20,2	25,7	35,1	37,0	31,8
0,2	0,8	2,5	1,5	1,5	1,5	0,9	1,5	1,3	1,0	0,9	1,7
—	0,4	0,4	0,4	—	0,8	3,7	5,9	7,6	6,4	3,1	3,1
0,5	0,1	—	0,7	0,4	2,0	1,6	2,1	3,3	3,1	3,2	3,5
0,7	1,8	1,7	3,2	2,7	2,0	1,8	1,3	1,8	1,5	1,2	1,0
0,9	7,8	7,6	6,7	3,9	2,8	2,0	1,3	0,3	0,5	0,1	0,1
0,1	2,0	1,7	3,6	1,6	2,4	2,0	2,2	2,0	5,0	7,8	12,5
—	0,9	—	0,1	—	—	0,4	1,7	1,9	2,5	0,2	2,0
0,1	0,1	—	—	—	0,4	0,4	0,6	0,6	1,0	1,1	0,4
0,1	2,6	2,4	2,4	4,0	4,3	5,6	1,6	1,0	0,8	0,6	1,3
0,3	54,0	53,0	53,8	49,9	44,3	41,3	39,3	45,5	57,0	55,2	57,2

Таблица 3

Количество госпитализаций больных шизофренией

Диагноз	Общее кол-во больных	% из всех госпитализированных больных шизофренией	Год первоустановления диагноза	Период наибольшей госпитализации данной формы	
				наблюдаемый период	% из всех больных шизофренией
dementia praecox	768	6,3	1896	1901—1925	64,8
dementia paranoïdes	160	1,3	1897	1916—1925	13,6
гебефрения	658	5,4	1881	1881—1935	20,8
кататония	543	4,5	1881	1881—1900	58,1
шизофрения без указания формы	5111	42,0	1923	1926—1965	84,3
простая форма	275	2,3	1949	1971—1979	5,1
паранойдная форма	4315	35,5	1948	1966—1979	62,8
циркулярная форма	334	2,7	1953	1971—1979	6,7

Таблица 4

Количество госпитализированных больных алкоголизмом

Диагноз	Количество больных	% из всех больных алкоголизмом	% из всех госпитализированных больных
Алкоголизм всего	4961	100	9,9
Алкоголизм без психоза	2910	58,7	5,8
Алкогольные психозы	2051	41,3	4,1
В том числе:			
белая горячка	1289	62,8	2,6
алкогольный галлюциноз	588	28,7	1,2
другие алкогольные психозы	174	8,5	0,3

тализируются отдельные больные с сифилитическими заболеваниями. Из всего контингента указанных больных 49,5 % составляют больные с паралитической дементностью, 28,6 % с диагнозом *lues cerebri* и 22 % с прогрессирующим параличом.

Хотя диагноз инволюционного психоза впервые был установлен ещё в 1903, до 1948 года этот диагноз встречался лишь в 15 случаях из 1512 больных этим заболеванием. Из всех инволюционных заболеваний на первом месте больные с инволюционной меланхолией (49,1 %), далее 30,5 % среди госпитализированных были больные инволюционным паранойдом и 20,4 % с другими формами инволюционного психоза. Больные с другими психотическими заболеваниями встречались среди госпитализированных сравнительно реже, не превышая 1,1—1,9 % от всех госпитализированных больных. Так, больные маниакально-депрессивным психозом среди всех госпитализаций составляют 1,3 %, сенильные психозы — 1,6 %, соматогенные психозы — 1,1 %, реактивные психозы — 0,3 %, и атеросклеротические психозы — 1,9 %. Атеросклеротические психотические и непсихотические расстройства вместе взятые составляют 4,8 % от всех госпитализированных больных. Большую группу, 10,6 % от всех госпитализированных больных, составляют и различные соматогенные заболевания, к числу которых можно отнести: соматогенные психозы — 1,1 %, соматогенные невройды — 2,3 %, энцефалопатия — 2,5 %, эпилепсия — 4,7 % и соматические и неврологические болезни без указания психосиндрома — 2,6 %.

Среди госпитализированных больных с непсихотическими расстройствами наибольшую группу составляют больные с психогенными заболеваниями — 11,3 % из всех госпитализированных больных (табл. 5). На долю одних лишь неврозов падает 7,5 % госпитализаций. Уже с первых лет работы клиники существовали диагнозы неврастения, истерия и ипохондрия. Диагноз ипохондрический невроз существует, однако, с 1951 года, поэтому возможно, что все больные с диагнозом ипохондрия были больны неврозом. Депрессивный невроз встречается начиная с 1951 года. Другие формы неврозов появились позже. За первые 30 лет работы клиники среди госпитализированных больных неврозами резко преобладали две формы: истерия и неврастения. Начиная с 1906 года по 1966 год более чем у 70 % от всех больных неврозами была диагностирована неврастения. С 1923 по 1946 год с диагнозом истерия стационарировались единичные больные, в среднем 1 больной в год. Начиная с 1946 по 1955 год снова значительно повышается частота госпитализаций больных истерией. В дальнейшем больные истерией среди госпитализированных больных неврозами составляют незначительную часть. С 1966 года резко возрастает частота госпитализаций больных депрессивным неврозом. Наиболее распространенными диагнозами среди госпитализированных больных неврозами последних лет явля-

Количество больных с непсихотическими заболеваниями госпитализированн

Диагноз	Всего больных с данным диагнозом	% из всех госпитализированных	% больных с данным диагнозом						
			1881—1885	1886—1890	1891—1895	1896—1900	1901—1905	1906—1910	1911—1915
Психопатия	2716	5,4	—	—	—	—	—	1,4	3,0
Наркомания	322	0,6	0,8	2,5	0,8	1,0	0,1	0,1	0,2
Алкоголизм	2910	5,8	2,4	5,1	5,2	5,9	3,2	4,3	3,7
Неврозы	3753	7,5	9,5	7,0	10,0	19,7	9,0	5,0	8,7
Ситуационные реакции	739	1,5	—	—	—	—	—	—	0,6
Реактивная депрессия	449	0,9	—	—	—	—	—	—	—
Развитие личности	583	1,2	—	—	—	—	—	—	—
Соматогенные псевды	1147	2,3	—	—	—	—	—	—	—
Энцефалопатия	1266	2,5	—	—	—	—	—	—	—
Эпилепсия	2343	4,7	6,2	4,6	5,6	4,6	5,8	4,2	6,5
Атеросклероз мозга	1455	2,9	—	—	—	—	—	—	—
Инволюционная ипохондрия	292	0,6	—	—	—	—	—	—	—
Соматические и неврологические болезни	1292	2,6	2,3	2,3	8,5	10,0	12,8	19,3	24,2
Всего	19267	38,5	21,2	21,5	30,1	41,2	30,9	34,3	46,9

ются: невращения, депрессивный и ипохондрический невроз. Другие формы неврозов наблюдаются реже. Психопатия составляет 5,4 % от всех госпитализированных больных, причём наибольшее количество госпитализаций — 10,8 % было с 1921 по 1950 год против 4,5 % в последующие годы.

Таблица 5

1881—1980 гг. в Тартускую психиатрическую клинику

Из всех госпитализированных больных в указанном периоде

	1926— 1930	1931— 1935	1936— 1940	1941— 1945	1946— 1950	1951— 1955	1956— 1960	1961— 1965	1966— 1970	1971— 1975	1976— 1980
21— 925											
1,2	14,3	9,6	10,9	9,1	7,7	4,3	5,0	4,2	4,8	4,6	5,0
0,9	0,7	1,3	0,7	0,3	0,8	0,4	0,8	0,9	0,6	0,4	0,2
4,0	4,2	3,7	4,3	1,8	4,7	7,6	8,4	6,4	5,4	5,6	10,5
4,1	0,9	3,2	3,3	3,1	6,6	7,1	8,1	6,2	4,4	8,6	9,2
0,6	1,0	0,6	0,5	0,2	1,1	3,0	3,1	2,3	2,2	2,0	1,5
—	—	—	1,0	1,0	2,8	2,2	1,2	1,4	1,6	0,6	0,1
—	—	—	—	—	—	0,2	0,9	1,1	1,9	1,2	1,7
—	0,2	—	—	0,6	—	0,5	3,4	4,0	5,6	4,4	3,7
—	0,4	—	—	—	3,9	7,0	7,1	5,4	2,2	2,1	1,5
3,3	4,6	5,9	6,8	12,3	11,0	5,6	4,8	4,4	2,6	1,8	1,4
—	0,1	—	0,01	—	2,1	4,6	6,6	5,8	4,2	4,6	3,0
—	—	—	—	—	—	0,1	0,6	1,2	1,8	1,3	0,5
1,6	1,9	3,0	1,2	5,2	3,3	1,4	0,5	0,3	0,1	—	0,06
5,7	28,3	27,3	28,7	33,6	44,0	44,0	50,5	43,6	37,4	37,2	38,9

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ КОНЦЕПЦИИ ШИЗОФРЕНИИ В ТАРТУСКОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

В. А. Вахинг

Республиканская Тартуская клиническая психоневрологическая больница

Развитие концепции шизофрении тесным образом связано с внедрением в клиническую психиатрию нозологического принципа. В разных странах мира до сих пор поднимается вопрос о том, существует ли на самом деле шизофрения как нозологическая единица и вообще психические болезни, или все это предрассудки психиатров.

С целью достижения взаимопонимания между различными психиатрическими направлениями в разных странах предпринимается изучение развития концепции шизофрении и бредовых психозов в историческом плане.

Задачей настоящего обзора является анализ эволюции взглядов и концепции шизофрении в Тартуской психиатрической клинике с ее открытия в 1881 году по 1941 год. Возникает вопрос, какие диагностические критерии господствовали в конце XIX века в других странах мира, какова была классификация психических заболеваний.

Ю. В. Каннабих (4) в своей монографии «История психиатрии» (1929) характеризует положение клинической психиатрии следующим образом: «На протяжении всего XIX века как во Франции, так и в Германии, время от времени в различных вариантах высказывалась мысль о коренном различии между картинами болезни и болезнью как таковой... И здесь и там диагноз ставился не по одним лишь симптомам, принимались во внимание течение и весь клинический облик того и другого процесса в целом. Эту разницу особенно ярко оттенил Кальбаум, предложив слово «симптомокомплекс»... Значение этого исследователя для всего дальнейшего развития науки огромно: мысли Кальбаума легли в основу клинического мировоззрения Крепелина».

Из отечественных психиатров — у С. С. Корсакова понятие раннего слабоумия было более узким, чем у Крепелина и стояло

ближе к пониманию этого явления во французской психиатрии. Наряду с ранним слабоумием Корсаков выделял дисноию, кататоническое помешательство, паранойю и так же, как французские психиатры, признавал существование хронического бреда Маньяна. Последние высказывания психиатров относятся к концу прошлого столетия или к первому десятилетию XX века.

В первые десятилетия после открытия Тартуской психиатрической клиники диагностика психических заболеваний была в основном на синдромологическом уровне. Господствовали такие диагнозы, как помешательство (*Verrücktheit*), деменция, мания, меланхолия, реже кататония и гебефрения. На нозологическом уровне диагностировали лишь прогрессивный паралич и белую горячку. Часто ставился диагноз паранойя с ее многочисленными вариантами. Если кататония и гебефрения можно было считать предвестниками шизофрении, то в отношении различных параноидных состояний надо было быть осторожным.

Мы исследовали изменения диагностических критериев и проследили развитие концепции шизофрении за 60-летний период (1881—1941). Проанализировали диагностические критерии отдельных заведующих клиники и кафедры. За этот период клиникой и кафедрой заведовали следующие профессора:

Эмминггаус (*Emminghaus*) 1881—1886

Крепелин (*Kraepelin*) 1886—1891

Чиж (*Tšič*) 1891—1915

Ющенко (*Juštšenko*) 1914—1918

Брезовский (*Bresovsky*) 1918—1941.

О диагностических критериях первого заведующего кафедрой Эмминггауса мало известно. Мы знаем лишь его работы, написанные в Тарту в 1878 году, он издал монографию по психопатологии. Можно только предполагать, что он находился под влиянием известных немецких психиатров Гризингера и Кальбаума (*Kahlbaum*). За время работы Эмминггауса в Тартускую клинику госпитализировали в общей сложности 563 больных.

Для анализа мы выбрали лишь те диагнозы, которые позднее, хотя и косвенно, можно было связать с шизофренией: *Verrücktheit*, *Dementia*, *Paranoia*, *Mania*, *Melancholia*, *Dementia secun-daria*.

Т а б л и ц а 1

Диагноз	<i>Verrücktheit</i>	<i>Dementia</i>	<i>Paranoia</i>	<i>Mania</i>	<i>Melancholia</i>	<i>Dem. sec.</i>
число	23	55	32	57	91	—
проценты	4	10,2	6	10,3	16,0	

Диагноз *Verrücktheit* (помешательство) принят, вероятно, от Гринингера (*Griesinger*) (11), который считал, что *Verrücktheit* и *Blödisinn* (слабоумие) — вторичные состояния, которые развиваются после первичной и аффективной душевной болезни. Из такого соображения мы в сравнительном плане и анализировали частоту госпитализаций маниакальных и депрессивных больных.

Попытку классифицировать психические заболевания по симптоматологии, течению и исходу сделали и французский психиатр Морель (*Morel*) (1852, 1866) (чит. по 13). Надо подчеркнуть, что он впервые употребил понятие «*demense praesox*», но не для обозначения конкретного заболевания или группы заболеваний, а как характеристику процесса, который заканчивается слабоумием.

Как видно из таблицы 1, диагноз *Verrücktheit* ставился редко. Неуточненной деменции было гораздо больше — 10,2 %. Чаще всего ставился диагноз меланхолия — 16 %.

Параноидное состояние было диагностировано у 6 % от всех госпитализированных больных. У Эмминггауса во время его работы в Тарту мы не встретили таких диагнозов, как *Katatonia*, *Hebephrenia*, *Dementia secundaria*.

Во время работы Крепелина в Тарту (1886—1891) было госпитализировано 767 больных.

Таблица 2

Диагноз	<i>Verrücktheit</i>	<i>Dementia</i>	<i>Paranoia</i>	<i>Mania</i>	<i>Melancholia</i>	<i>Dem. sec.</i>
число	4	16	109	45	36	1
проценты	0,5	2	14	6	5	—

Как видно из таблицы 2, в этот период чаще всего ставили диагноз — параноидное состояние, *Paranoia acuta* и *Paranoia periodica* и в 1890 году впервые *Paranoia persecutoria*. Часто рядом ставились два диагноза: *Paranoia-Dementia*; *Paranoia-Neurasthenia*; *Paranoia-Dementia secundaria*. Эти диагнозы уже отражают течение (*acuta*, *chronica*, *periodica*) и содержание, исход параноидных психозов. Комбинация диагнозов показывает, что первоначально поставленный диагноз пришлось корректировать. Хорошим примером в этом смысле является такое совмещение диагнозов, как: *Paranoia-Gehörshallucinationen* (слуховые галлюцинации). Ныне такие диагнозы можно оценивать как разные варианты параноидного синдрома.

Долгие годы в Тартуской психиатрической клинике работал Чиж. За 23-летний период его работы было госпитализировано 5120 больных. За эти годы изменились и диагностические крите-

рии, что было обусловлено прежде всего тем, что у Чижа были тесные контакты с русскими, немецкими и французскими психиатрами. Чиж был хорошо знаком с работами Кальбаума о кататонии, с монографией Геккера (Hecker) о гебефрении. Он также следил за развитием Крапелиным его концепции *Dementia praecox* и за работой Э. Блейлера (E. Bleuler).

Чиж был осведомлен и о классификации психических заболеваний Кандинского. Как известно, эта классификация состояла из 16 рубрик. В ней есть и диагноз идеофрении. На основании описания тех случаев идеофрении, которые приведены Кандинским в монографии «О псевдогаллюцинациях» (3), некоторые современные крупные психиатры (Снежневский) утверждают, что идеофрения Кандинского то же самое психическое заболевание, что *Dementia praecox* у Крепелина и *Schizophrenia* у Блейлера.

В следующей таблице приведены цифровые и процентные показатели следующих диагнозов: *Dementia praecox*, *Schizophrenia*, *Katatonia*, *Hebephrenia*, *Dementia paranoides*, *Dementia secundaria*. Это лишь интересующая нас часть (диагнозы близкие к шизофрении) из всех 5120 госпитализированных больных за период работы Чижа в Тарту.

Таблица 3

Диагноз	Dem. praecox	Schizophrenia	Katatonia	Hebephrenia	Dem. par.	Dem. sec.
Число	310	—	108	125	22	117
Проценты	6	—	2	2.1	0,3	2.1

Чиж работал в Тарту долго и именно в то время, когда развивалась концепция *Dementia praecox* и *Schizophrenia*. Выяснилось, что до 1896 года, когда Крепелин впервые объявил о *Dementia praecox*, с одинаковой частотой диагностируются на синдромологическом уровне параноидное состояние, кататония, гебефрения, мания и меланхолия. Но все-таки заметно, что самыми стабильными являются цифровые показатели при кататонии. Отчасти это можно объяснить тем, что в эти годы Чиж собирал материал для объемистой монографии «Кататония» (1897) (6). Надо отметить, что эта монография стала вскоре очень популярной. На это ссылается такой известный психоаналитик, как К. Г. Юнг (C. G. Jung) (12).

По мнению Чижа, кататония является самостоятельной болезнью. В последующие годы удельный вес кататонии уменьшается и, начиная с тридцатых годов, — в период Брезовского — совсем исчезает.

Диагноз гебефрения в период 1891—1896 гг. ставился в два раза реже, чем диагноз кататония. В Тартуской психиатрической клинике в те годы гебефренией интересовался Дарашкевич, который уже в 1892 году защитил докторскую диссертацию «Über Hebefrenie, insbesondere deren schwere Form» (2). Брезовский в своей докторской диссертации в 1909 году комментирует точку зрения Дарашкевича следующим образом: «Известно, что Дарашкевич расширил созданное Кальбаумом и Геккером понятие гебефрении таким образом, что он причислял к гебефрении случаи, имеющие исходом тяжелое слабоумие, между тем как Геккер считает характерным для гебефрении переход в менее тяжкие формы слабоумия» (2).

Сам же Чиж в учебнике психиатрии (1902) (7) указывал, что гебефрения является синонимом для Dementia praecox. В другом источнике (9) Чиж пишет, что гебефрения существует чаще, чем думается, потому что диагностика ее сложна. Больные легкой формой просто не попадают в больницу.

Диагноз Dementia praecox в Тартуской психиатрической клинике впервые был поставлен в 1896 году. Именно с этого года стали меньше диагностировать кататонию и гебефрению. С 1900 года Dementia praecox диагностируют все чаще и чаще. Этот диагноз в последующие годы работы Чижа в Тарту стабилизируется. В 1913 году диагноз Dementia praecox был поставлен 34 больным, кататония ни одному и гебефрения лишь трем больным.

Во время работы Чижа до 1915 года, диагноз Schizophrenia не был поставлен ни одному больному.

В период первой мировой войны клиникой заведовал Ющенко (1914—1918). За период его работы было госпитализировано 1508 больных (см. табл. 4).

Таблица 4

Диагноз	Dem. praecox	Schizophrenia	Katatonia	Hebefrenia	Dem. paranoides
Число	71	—	9	16	13
Процент	4,7		0,6	1,1	0,8

Как видно из таблицы, чаще всего была диагностирована Dementia praecox. Кататония почти исчезает из регистра диагнозов. И несмотря на то, что Э. Блейлер уже в 1911 году ввел и психиатрическую практику диагноз Schizophrenia, в Тартуской клинике мы в эти годы его еще не встречали.

В период работы Брезовского (1918—1941) в Тартускую психиатрическую клинику было госпитализировано всего 7954 больных.

Таблица 5

Диагноз	Dem. praesox	Schizophrenia	Katatonia	Hebephrenia	Dem. paranoides
Число	374	1045	4	274	107
Проценты	5	14	—	3,4	1,3

Таблица показывает, что в этот период больше всего ставился диагноз Schizophrenia. Но надо подчеркнуть, что в Тартуской психиатрической клинике диагноз Schizophrenia впервые был поставлен лишь в 1923 году. С этого времени число больных шизофренией с каждым годом растет. В обратно пропорциональной зависимости понижается количество Dementia praesox.

Подводя итоги диагностическим критериям Брезовского, лучше всего процитировать его самого: «Исследования относительно гебефренических, кататонических и параноидных форм Dementia praesox привели меня к заключению, что и кататония Kahlbaum'a, и Dementia paranoides — самостоятельные болезни, и что понятие «гебефрения» должно быть расширено; обнимая часть случаев, причисляемых и к кататоническим, и к параноидным формам Dementia praesox, оно вполне соответствует понятию Dementia hebephrenica Ziehena. Такое соединение в одну группу Dementia hebephrenica различных клинических картин, причисляемых обыкновенно к трем формам Dementia praesox, я считаю себя в праве предложить на том основании, что исходное состояние этих болезненных форм показывает ряд психологических особенностей, общих всем данным формам и тем доказывающих их нозологическое единство». (1). Таким образом, Брезовский не признает полностью крепелиновскую Dementia praesox и ее формы.

Что же сказал Брезовский насчет Schizophrenia? Он пишет: «Многочисленные попытки заменить название Dementia praesox более целесообразным повели к тому, что на съезде психиатров (1908) было предложено название «Schizophrenia», в литературе мы встречаемся с названием Dementia dissociata» (2). Брезовский, правда, отвергает диагноз Schizophrenia в 1909 году, за 2 года до выхода работы Блейлера о шизофрении.

Следствием такого несогласия с концепцией Schizophrenia Блейлера является тот факт, что диагноз Schizophrenia в Тартуской клинике был впервые поставлен только в 1923 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брезовский, М. О влиянии возраста заболевания на исход первичных дефектпсихозов. Докт. дисс., Юрьев, 1909.
2. Daraszkiewicz, L. Uber Hebephrenie, insbesondere deren schwere Form. Diss. Dorpat, 1892.

3. Кандинский, В. Х. О псевдогаллюцинациях. М., 1952.
4. Каннабих, Ю. В. История психиатрии. 1929.
5. Рохлин, Л. Л. Жизнь и творчество выдающегося русского психиатра В.Х. Кандинского (1849—1889). М., 1975.
6. Чиж, В. Ф. Кататония. 1897.
7. Чиж, В. Ф. Учебник психиатрии. 1902.
8. Чиж, В. Ф. Учебник психиатрии. Петербург-Киев, 1911.
9. Чиж, В. Ф. Dementia praecox. — Ж. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1902, 1—2, 1—12.
10. Bleuler, E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. — In.: Handbuch der Psychiatrie. Hsg. v. G. Aschaffenburg, Deuticke Leipzig—Wien, 1911.
11. Griesinger, W. Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. 1861.
12. Jung, C. G. Psychogenese der Geisteskrankheiten. Walter-Verlag. 1971.
13. Scharfetter, Ch. Streifzüge in die Geschichte des Schizophreniebegriffs. — Schw. Arch. f. Neurol., Neurochir.; u. Psychiatrie, 1973, 112, 1, 75—85.

АНАЛИЗ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ДЕПРЕССИВНЫХ БОЛЬНЫХ В ТАРТУСКОЙ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ В 1881—1978 гг.

М. М. Саарма, К. Р. Педакмяэ

Лаборатория экспериментальной и клинической психофармакологии НИИ
общей и молекулярной патологии и кафедра психиатрии
Тартуского государственного университета

Цель настоящей работы — дать по возможности всестороннюю характеристику больным с депрессивными состояниями, находившимся на стационарном лечении в Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице с 1881 года по 1978 год. Для большей обзорности весь исследованный контингент проанализирован по десятилетиям (лишь последний период охватывает 8 лет).

Таблица 1

Тартуская республиканская клиническая психоневрологическая больница в
гг. 1881—1978, количество госпитализаций

Годы	Все госпитализации		Депрессивные больные	
	Количество	%	Количество	%
1881—1890	1166	100	193	16,6
1891—1900	2178	100	181	8,3
1901—1910	2607	100	228	8,7
1911—1920	3379	100	208	6,2
1921—1930	3294	100	227	6,9
1931—1940	3543	100	415	11,7
1941—1950	3914	100	386	9,9
1951—1960	7222	100	486	6,7
1961—1970	10849	100	1588	14,6
1971—1978	9186	100	1750	19,0
Всего	47887	100	5662	11,8

Общая характеристика депрессивных больных, госпитализированных в тартускую

Показатель	Всего		1881—1890		1891—1900		1901—1910		1911—1920	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Кол-во депрессивных больных	5662	100	193	100	181	100	228	100	208	100
Пол:										
мужчины	1801	31,8	90	46,6	77	42,5	109	47,8	112	53,8
женщины	3861	68,2	103	53,4	104	57,5	119	52,2	96	46,2
Возраст:										
0—24 г.	521	9,2	40	20,7	20	11,0	25	11,0	22	10,6
25—44 г.	2148	37,9	98	50,8	110	60,8	127	55,7	104	50,0
45 л. и больше	2911	51,4	53	27,5	49	27,1	59	25,9	62	29,8
данных нет	82	1,4	2	1,0	2	1,1	17	7,5	20	9,6
Место жительства:										
город Тарту	1861	32,9	26	13,5	17	9,4	15	6,6	16	7,7
другие города	912	16,1	64	33,2	41	22,7	30	13,2	49	23,6
село	2713	47,9	97	50,3	115	63,5	147	64,5	98	47,1
данных нет	176	3,1	6	3,1	8	4,4	36	15,8	45	21,6
Национальность:										
эстонец	4378	77,3	5	2,6	24	13,3	135	59,2	108	51,9
русский	529	9,3	3	1,6	6	3,3	12	5,3	33	15,9
немец	54	1,0	2	1,0	5	2,8	10	4,4	3	1,4
латыш	82	1,4			9	5,0	37	16,2	24	11,5
другие	163	2,9			1	0,6	9	3,9	19	9,1
данных нет	456	8,1	183	94,8	136	75,1	25	11,0	21	10,1
Семейное положение:										
в браке	3245	57,3	56	29,0	88	48,6	119	52,2	108	51,9
холостые	1379	24,4	57	29,5	79	43,6	87	38,2	73	35,1
разведенные	204	3,6			1	0,6				
овдовевшие	630	11,1					5	2,2	4	1,9
данных нет	204	3,6	80	41,5	13	7,2	17	7,5	23	11,1
Образование:										
0—4 класса	2204	38,9					155	68,0	89	42,8
5—8 классов	1364	24,1					16	7,0		
среднее	1042	18,4	1	0,6			14	6,1	16	7,7
высшее	373	6,6	3	1,6	1	0,6	6	2,6	14	6,7
данных нет	679	12,0	189	97,9	180	99,4	37	16,2	89	42,8
Профессия:										
рабочий	1926	34,0	70	36,3	109	60,2	120	52,6	35	16,8
служащий	858	15,2	29	15,0	14	7,7	16	7,0	52	25,0
учащийся	173	3,1	11	5,7	1	0,6	3	1,3	3	1,4
интеллигент	294	5,2	1	0,6	6	3,3	6	2,2	6	2,4
не работает	1533	27,1	42	21,8	16	8,8	16	7,0	35	16,8
пенсионер	513	9,1								
инвалид	373	6,6								
данных нет	345	6,1	40	20,7	35	19,3	68	29,8	78	37,5

Таблица 2

республиканскую психоневрологическую больницу в годы 1881—1978

1921—1930		1931—1940		1941—1950		1951—1960		1961—1970		1971—1978	
ол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
227	100	415	100	386	100	486	100	1588	100	1750	100
127	55,9	167	40,2	182	47,2	136	28,0	316	19,9	485	27,7
100	44,1	248	59,8	204	52,8	350	72,0	1272	80,1	1265	72,3
24	10,6	34	8,2	41	10,6	45	9,3	101	6,4	169	9,7
103	45,4	195	47,0	154	39,9	166	34,2	493	31,0	598	34,2
86	37,9	171	41,2	184	47,7	274	56,4	990	62,3	983	56,2
14	6,2	15	3,6	7	1,8	1	0,2	4	0,3		
10	4,4	34	8,2	87	22,5	159	32,7	647	40,7	850	48,6
27	11,9	84	20,2	52	13,5	81	16,7	224	14,1	260	14,9
143	63,0	277	66,7	243	63,0	238	49,0	715	45,0	640	36,6
47	20,7	20	4,8	4	1,0	8	1,6	2	0,1		
193	85,0	283	68,2	338	87,6	436	89,7	1382	87,0	1474	84,2
12	5,3	32	7,7	29	7,5	30	6,2	166	10,4	206	11,8
4	1,8	20	4,8	7	1,8					3	0,2
		2	0,5	3	0,8	1	0,2	1	0,1	5	0,3
3	1,3	5	1,2	9	2,3	17	3,5	38	2,4	62	3,5
15	6,6	73	17,6			2	0,4	1	0,1		
139	61,2	243	58,6	251	65,0	289	59,5	918	57,8	1034	59,1
59	26,0	127	30,6	98	25,4	116	23,9	323	20,3	360	20,6
4	1,8	3	0,7	4	1,0	10	2,1	86	5,4	97	5,5
16	7,0	24	5,8	27	7,0	60	12,3	235	14,8	259	14,8
9	4,0	18	4,3	6	1,6	11	2,3	26	1,6		
107	47,1	284	68,4	237	61,4	213	43,8	657	41,4	462	26,4
20	8,8	30	7,2	78	20,2	128	26,3	495	31,2	597	34,1
13	5,7	49	11,8	47	12,2	82	16,9	317	20,0	503	28,7
		18	4,3	10	2,6	32	6,6	101	6,4	188	10,7
87	38,3	34	8,2	14	3,6	31	6,4	18	1,1		
98	43,2	189	45,5	203	52,6	156	32,1	467	29,4	479	27,4
41	18,1	70	16,9	57	14,8	61	12,6	201	12,6	317	18,1
6	2,6	1	0,2	6	1,6	17	3,5	59	3,7	66	3,8
1	0,4	16	3,9	13	3,4	16	3,3	77	4,8	154	8,8
33	14,5	119	28,7	96	24,9	170	35,0	578	36,4	428	24,5
				1	0,3	27	5,6	189	11,9	296	16,9
						1	0,2	114	7,2	258	14,7
48	21,1	20	4,8	10	2,6	36	7,4	10	0,6		

За весь период наблюдений количество поступлений в больницу составляло 47 887 человек. Количество госпитализаций постепенно возрастает, особенно высоким становится оно в течение последних десятилетий (см. табл. 1). Депрессивных больных от общего количества поступлений в больницу было 5662 человека (11,8% из всех госпитализаций). Депрессивные больные до 1930 года, как правило, не превышают 9% от общего количества госпитализаций, и лишь с 1961 года отмечается их резкое увеличение (в 1951—1960 гг. 486 — 6,7%, а в 1961—1970 гг. 1588 — 14,6% и в 1971—1978 гг. 1750 — 19,0%). Такое повышение роли депрессивных больных можно объяснить появлением антидепрессивных психотропных средств, расширением диагностики депрессивных состояний, выявлением депрессивного воздействия ряда нейрорептиков, в первую очередь хлорпромазина и резерпина, и резким учащением депрессивных состояний в 50-ых и 60-ых годах.

Во всем исследованном контингенте женщины составляют около $\frac{2}{3}$, мужчины $\frac{1}{3}$. До конца 40-ых годов это соотношение приблизительно 1:1 или 3:2 с перевесом женщин (см. табл. 2). В 50-е годы картина резко изменяется: женщины составляют 72—80% от всех депрессивных больных. Такие изменения соответствуют наблюдениям многих авторов, которые сообщают, что в последнее время депрессии гораздо чаще встречаются у женщин. С другой стороны, наблюдаемая динамика отражает демографическую структуру населения Эстонской ССР (Nõukogude Eesti. Entsüklopeediline teatmeteos. Tallinn, 1978, 41—43).

Весь исследованный контингент был распределен на 3 возрастные группы: 0—24 года, 25—44 года и 45 лет и старше. До конца 30-ых годов (см. табл. 2) на первом месте больные средней возрастной группы, в последние десятилетия — больные в возрасте старше 45 лет составляют 56—62% от всех госпитализированных депрессивных больных. Такая динамика связана со структурой населения и с увеличением средней продолжительности жизни (Nõukogude Eesti. Entsüklopeediline teatmeteos. Tallinn, 1978, 42). В структуре госпитализации депрессивных больных это отражается в повышении удельного веса инволюционной и атеросклеротической депрессий.

Из национальностей доминируют эстонцы (77,3%), на втором месте русские (9,3%), другие национальности представлены гораздо меньше (см. табл. 2). Относительно много латышей госпитализировано в 1901—1920 гг., по-видимому, в связи с тем, что Лифляндская губерния охватывала северную часть Латвии, а психически больные этой территории лечились в Тартуской клинике нервных и психических заболеваний.

Из исследованного контингента 57,3% составляют семейные люди, около $\frac{1}{4}$ не состояли в браке (см. табл. 2). В первой поло-

вине обследуемого периода относительно высокой является доля холостяков, в последние десятилетия их роль относительно низкая, зато заметно возросло количество овдовевших.

При рассмотрении госпитализированных больных по месту жительства (см. табл. 2) обнаруживается определенная динамика: до 1950 года явно доминируют больные, живущие в деревне, с 1951 года резко повышается роль города Тарту, а в 1971—1978 гг. жители города на первом месте. Имеют значение изменения и в структуре населения; с 1922 по 1977 года городское население в Эстонии увеличилось в 3 раза, а сельское население за это время уменьшилось на 39,5%. В результате таких изменений в 1977 г. в Эстонской ССР 68,8% населения проживало в городах или населенных пунктах городского типа (Nõukogude Eesti. Entsüklopeediline teatmeteos. Tallinn, 1978, 44).

Заметные сдвиги обнаруживаются в последние десятилетия и в образовании госпитализированных больных (см. табл. 2): заметно уменьшается количество больных с образованием до 4 классов и увеличивается количество больных со средним и высшим образованием. Эти сдвиги соответствуют изменениям уровня образования населения за последние десятилетия.

В исследованном контингенте 34% больных работало на промышленных предприятиях или в сельском хозяйстве, служащих было 15,2% и представителей интеллигенции 5,2% (см. табл. 2). Со временем постепенно уменьшается роль рабочих и повышается доля интеллигенции. Что касается пенсионеров и инвалидов, то эти группы появляются лишь в условиях социалистического строя в Эстонии. С созданием диспансера при Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице и психиатрического ВТЭК-а в городе Тарту заметно повышаются качество и охваченность при определении состояния инвалидности психически больных, в том числе и при депрессиях.

Из исследованных больных 56,4% (см. табл. 3) направлено на стационарное лечение диспансером Тартуской республиканской клинической психоневрологической больницы, другими медицинскими учреждениями или врачами 16,4%, без официального направления (в сопровождении родственников и знакомых или самостоятельно) поступило 10,2% больных. В 1921—1940 гг. около $\frac{3}{5}$ депрессивных больных поступило на стационарное лечение в сопровождении родственников. Роль медицинской службы при направлении на лечение оказалась скромной. Резко изменяется картина после Великой Отечественной войны. Развертывание медицинской помощи в деревнях и городах и внедрение участкового принципа в медицинском обслуживании населения резко увеличили количество больных, направленных на стационарное лечение медицинскими учреждениями и участковыми врачами (в 1941—1950 гг. — 47,9%). В 1946 г. при Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице

Общие данные о стационарном лечении депрессивных больных в тартуской

Показатель	Всего		1881—1890		1891—1900		1901—1910		1911—1920	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Направляющее учреждение:										
диспансер	3191	56,4								
скорая помощь	105	1,9								
медицинское учреждение	820	14,5			3	1,7	1	0,4	20	9,6
учреждение без направления	232	4,1	24	12,4	37	20,4	7	3,1	18	8,7
данных нет	577	10,2	6	3,1	7	3,9	29	12,7	34	16,3
	737	13,0	163	84,5	134	74,0	191	83,8	136	65,4
Длительность лечения:										
до 1 месяца	2958	52,2	51	26,4	68	37,6	118	51,8	120	57,7
1—4 месяца	2180	38,5	88	45,6	78	43,1	76	33,3	59	28,4
более 4 месяцев	499	8,8	51	26,4	31	17,1	30	13,2	24	11,5
данных нет	25	0,4	3	1,6	4	2,2	4	1,8	5	2,4
Исход лечения:										
выздоровление	383	6,8	52	26,9	18	9,9	27	11,8	11	5,3
улучшение	4020	71,0	74	38,3	106	58,6	64	28,1	35	16,8
без изменений	466	8,2	37	19,2	41	22,7	70	30,7	47	22,6
смерть	112	2,0	10	5,2	8	4,4	7	3,1	15	7,2
данных нет	681	12,0	20	10,4	8	4,4	60	26,3	100	48,1

открыли диспансер. После этого около $\frac{4}{5}$ всех депрессивных больных направлено на стационарное лечение участковыми психиатрами диспансера. Остальных больных направила скорая помощь или они поступили в больницу по направлениям других врачей или медицинских учреждений.

Больше половины депрессивных больных (52,2%) находилось на стационарном лечении до 1 месяца, затем следовали больные с длительностью пребывания в больнице от 1 до 4 меся-

Таблица 3

республиканской клинической психоневрологической больнице в 1881—1978 гг.

1921—1930		1931—1940		1941—1950		1951—1960		1961—1970		1971—1978	
кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
				97	25,1	375	77,2	1300	81,9	1419	81,1
				2	0,5	5	1,0	42	2,6	56	3,2
16	7,0	35	8,4	185	47,9	92	18,9	214	13,5	256	14,5
38	16,7	94	22,6	14	3,6						
142	62,6	248	59,8	72	18,7	2	0,4	16	1,0	21	1,2
31	13,7	38	9,2	16	4,1	12	2,5	16	1,0		
107	47,1	184	44,3	179	46,4	257	52,9	862	54,3	1012	57,8
70	30,8	141	34,0	156	40,4	187	38,5	641	40,4	684	39,1
49	21,6	88	21,2	50	13,0	39	8,0	83	5,2	54	3,1
1	0,4	2	0,5	1	0,3	3	0,6	2	0,1		
3	1,3	8	1,9	46	11,9	36	7,4	25	1,6	157	9,0
19	8,4	71	17,1	244	63,1	406	83,5	1480	93,2	1521	86,9
6	2,6	53	12,8	51	13,2	29	6,0	65	4,1	67	3,8
8	3,5	29	7,0	17	4,4	5	1,0	8	0,5	5	0,3
191	84,1	254	61,2	28	7,3	10	2,1	10	0,6		

цев. (38,5 %). Незначительная часть больных (8,8 %) пребывала в больнице более 4 месяцев (см. табл. 3).

Относительно длительные сроки лечения обнаруживались до появления активных методов лечения. С 1951 года количество длительных курсов лечения резко уменьшается, по-видимому, в связи с появлением антидепрессантов, оказывающих быстрое и довольно эффективное терапевтическое воздействие на депрессивную симптоматику.

В результате стационарного лечения выздоровления удалось добиться у 6,8% и улучшения у 71,0% больных (см. табл. 3). По сравнению с первыми десятилетиями в конце периода наблюдений можно выделить резкое увеличение количества больных, выписанных с улучшением состояния, и резкое уменьшение количества больных, которые выписались без изменений в клиническом состоянии. Смертность депрессивных больных в течение последних десятилетий значительно сократилась. Несмотря на то, что улучшения состояния можно добиться у преобладающего большинства депрессивных больных, количество выздоровлений до сих пор остается на относительно низком уровне. Недостаточно высокой терапевтический эффект иногда объясняется ранней выпиской больных, связанных с перегрузкой больницы: Тартуская республиканская клиническая психоневрологическая больница со своими 200 койками обслуживает население численностью более 230 тысяч жителей (8,7 коек на 10 000 жителей). Если прибавить недостаточно систематическую поддерживающую амбулаторную терапию со стороны диспансера, то понятно, что в таких условиях полного излечения ожидать трудно. Определенное влияние на результаты лечения оказывают еще и такие факторы, как недостаток дифференцированных показаний к применению отдельных антидепрессивных средств, которые основывались бы на различных клинических и параклинических параметрах. Кроме того, время от времени встречаются больные, являющиеся резистентными к антидепрессивной терапии. Все перечисленное показывает, что проблема лечения депрессивных состояний далеко не решена.

В итоге можно сказать, что за период 1881—1978 годы диагностика и структура депрессивных состояний претерпели обширные и глубокие изменения. За последние десятилетия частота депрессивных больных резко повысилась. Зато эффективность лечения депрессивных состояний в настоящее время далеко не удовлетворительна. Но дальнейшие поиски в направлении повышения терапевтической эффективности антидепрессивного лечения с использованием всех имеющихся возможностей непременно улучшают результаты проводимой терапии.

РАЗВИТИЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ В ТАРТУСКОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Ю. А. Лийвамяги

Кафедра психиатрии Тартуского государственного университета

Благодаря инициативе и настойчивости профессора Тартуского университета Эдуарда фон Валя в 1877 году в Тарту была открыта 8-коечная частная больница для душевнобольных. В 1878 г. началось строительство нового здания больницы на 50 коек. С самого начала своего существования Тартуская психиатрическая больница была активным лечебным заведением. Так, например, в 1877—1879 гг. в больницу было принято 33 больных, 76% из которых были выписаны выздоровевшими.

24 июня 1880 года Тартуская психиатрическая больница стала клиникой психических и нервных болезней при Тартуском университете. После окончания строительства и расширения больницы до 50 коек в 1881 году в клинику поступило 70 больных, а в 1890 году уже 189 и в 1900 году — 210 больных. Хотя к концу 19 века в Прибалтике насчитывалось уже четыре учреждения для душевнобольных — «Александровская высота», «Ротенберг», Тартуская клиника и Ямеялский приют, это не удовлетворяло потребностей края. Поэтому в только что открытой Тартуской клинике находилось вместо 50 больных 100 и более (И. Луйга, 1904).

Клиника располагалась в двухэтажном доме с коридорной системой. Одна половина дома была отведена для мужских, другая — для женских отделений. В подвале находились кухня и кладовая. В клинике имелись отделения для спокойных и буйных больных, а также изоляторы. За годы работы Тартуской психиатрической клиники под влиянием ее первых руководителей профессоров Х. Эммингауса, Э. Крепелина и В. Ф. Чижа сформировались основные положения внутреннего распорядка и ухода за душевнобольными, сохранившиеся на десятилетия. В. Ф. Чиж, заведующий кафедрой и клиникой психиатрии Тартуского университета с 1891—1915 г., писал об этом в 1902 году: «Терапия

душевнобольных должна быть понимаема гораздо шире, чем терапия других больных, т. е. под терапией мы должны понимать не только лечение, но и признание или уход за душевнобольным. В обращении с больными всегда нужно соблюдать деликатность... уважение человеческого достоинства, насколько возможно, обнаруживать к больному доверие... Вместе с тем необходимы настойчивость и последовательность: раз высказанное требование должно быть безусловно исполнено... Для осуществления психического лечения необходимо доверие больного к врачу».

Одним из важнейших терапевтических средств почти для всех больных считался строго индивидуализированный физический труд под наблюдением врача. Труд больных рассматривался как терапевтическое средство, никаких коммерческих целей организация труда душевнобольных не преследовала. Многие больные принимали активное участие в хозяйственных работах больницы. Они работали в огороде, прачечной, на кухне, заготавливали дрова и топили печи. При больнице держали свиней и лошадей, заботиться о которых помогали тоже больные. Больничный персонал заботился также и о развлечениях для больных. «Развлечения приносят не только удовольствие, но и пользу больным, кроме того они сближают больных с ухаживающим за ними персоналом, вселяют больным доверие к лицам, заботящимся о их благополучии... Для больных и для прислуги устраивались празднества, на которых они угощались закусками, фруктами и конфетами», — писал В. Ф. Чиж (1909). В. Ф. Чиж писал также: «для больных следует покупать лучшие сорта продуктов». Для больных покупались книги и журналы.

Лекарственная терапия в психиатрии того времени была крайне ограничена. При меланхолическом состоянии больным назначались *tinctura opii simplicis* от 10 до 60 капель 3 раза в день, в редких случаях назначали натуральные вина (для ослабевших больных), морфий или кодеин. Для успокоения возбужденных больных, кроме теплых ванн и влажных теплых обертываний, широко применялись также препараты брома и снотворных, иногда *duboisinum sulfuricum* 0,001—0,005 или *scopolaminum* 0,0005—0,001 внутрь. В Тартуской психиатрической клинике лишь в виде исключения помещали возбужденного больного в изолятор или надевали на него широкую, застегивающуюся сзади рубашку с глубокими рукавами (смирительную рубашку). Такое стеснение больного было всегда непродолжительным. При упорном отказе от пищи больных кормили через зонд, причем вначале больным всегда уговаривали принимать пищу. Вместе с питательной смесью вводили и лекарства, если больной отказывался их принимать. Считалось желательным, «чтобы по оставлении лечебницы больной некоторое время находился под наблюдением

лечившего его врача, навещал лечебницу... Врач должен дать совет больному, как беречь свое здоровье» (В. Ф. Чиж, 1909).

Клиника становилась известной в других губерниях и городах России. Большинство больных были крестьяне, почти $\frac{1}{3}$ составляло среднее сословие, дворян было меньше. Содержание больных в клинике было платным — за I класс в 1895 году платили 70 рублей, за II класс 45 рублей, за III класс 21 рубль в месяц. Бюджет клиники в основном зависел от денег, получаемых за лечение больных. Это обстоятельство нередко ставило клинику в крайне затруднительное материальное положение.

Образцовый порядок, гуманное отношение к больным, хороший уход, а также поиск новых активных методов лечения определяли работу Тартуской психиатрической клиники и в последующие годы. Но несмотря на это, эффективность лечения и уровень социальной реадaptации больных оставались до 1936 года довольно скромными. Одной из причин этого являлась платная система лечения, вследствие чего многие семьи не имели возможности содержать за свой счет больных в психиатрической больнице в течение необходимого срока. Больных рано выписывали, а это нередко приводило к быстрой их инвалидизации (Э. Ю. Кару, 1961). Начиная с 1936 г. в клинике начали применять инсулинокоматозную и с 1937 г. — конвульсионную (преимущественно коразоловую, начиная с 1942 г. — электроконвульсионную) терапию, что значительно повысило эффективность лечения и улучшило социальную реадaptацию душевнобольных (А. М. Адамсоо, 1978).

После установления советской власти в Эстонии (1940) на новых социалистических основах была реорганизована работа психиатрических больниц и введено бесплатное лечение психически больных. После освобождения Эстонской ССР от фашистской оккупации в работе клиники произошли коренные изменения. В клинике открылись кабинеты электрокардиографии, рентгена, физиотерапии, зубо-врачебный кабинет, биохимическая и клиническая лаборатория и аптека. Создались тесные научные контакты с психиатрическими центрами Советского Союза, что позволило внедрить в практику все передовые методы исследования и лечения психически больных. С 1953 года в клинике снова начали систематически проводить плодотворные научные экспериментальные исследования высшей нервной деятельности больных, начатые в свое время Э. Крепелином.

В послевоенные годы возобновилось применение инсулинотерапии. В Тартуской клинической психоневрологической больнице предпочитают проводить интенсивные и длительные (до 50—60 ком) курсы инсулинотерапии, дающие значительно больше высококачественных ремиссий, чем короткие курсы.

Новый этап в повышении эффективности лечения и реадaptации психически больных наступил в 1958 году в связи с внедре-

нием в практику, наряду с комплексом реадaptационной системы и шоковыми методами лечения, также нейрoлептиков (А. М. Аадамсоо, 1978).

В комплексе лечения прочное место занимают психотерапия, трудотерапия и культтерапия. Сотрудниками клиники и кафедры психиатрии ТГУ ведется широкая разъяснительная работа среди населения о сущности и принципах лечения и реабилитации психических нарушений, что заметно улучшило отношение общества и врачей других специальностей к душевнобольным. В клинике с больными проводятся как групповые, так и индивидуальные психотерапевтические беседы. По необходимости больных обучают приемам самовнушения и аутогенной тренировки или проводят сеансы гипнотерапии или коллективной психотерапии. Для активизации и социальной стимуляции больных организуются различные спортивные мероприятия, в том числе соревнования по шахматам, настольным играм, волейболу, а также совместное прослушивание радиопередач и музыки, просмотр фильмов и телепередач, танцевальные вечера. В клинике перед больными выступают солисты и актеры государственного академического театра «Ванемуйне» и других учреждений. Для поощрения инициативы и самостоятельности больных в отделениях созданы советы больных, больные сами себя обслуживают, помогают персоналу при раздаче пищи, при уходе за ослабленными больными и т. пр. Больные выпускают стенгазеты, в которых со статьями о жизни больницы и стихами выступают врачи, средний медперсонал, а также и сами больные. В часы трудотерапии пациенты соответственно своему психическому состоянию занимаются посильным трудом: клеют конверты, занимаются шитьем и вышивкой, работают в мастерской трудотерапии, действующей с 1977 г. Они принимают также активное участие в ремонте и реконструкции помещений клиники.

Принципом нашей клиники является то, что стационарное лечение, если оно показано больному, проводится максимально комплексно, интенсивно и по возможности непродолжительно (Ю. М. Саарма, 1968).

Для амбулаторного обслуживания населения 11 июня 1946 г. в Тарту был открыт первый в Эстонской ССР психоневрологический диспансер, который вначале работал при больнице как самостоятельное учреждение, а с 1957 года в виде отделения клиники. С 1952 года диспансер оказывает психиатрическую помощь и детям. Коллектив клиники и диспансера работает по территориальному принципу, что улучшает контакт между стационаром и амбулаторией и позволяет лучше обеспечивать этапность и постоянность лечения. Этому способствует также и открытие психиатрических кабинетов при районных поликлиниках, с которыми поддерживаются активные взаимные связи.

Для повышения эффективности лечения и реабилитации больных алкоголизмом 20 сентября 1969 года при Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице был создан социо- и психотерапевтический клуб «Анти-Вакх», первое в Советском Союзе общество бывших алкоголиков. Главной целью деятельности клуба является закрепление достигнутой лечением ремиссии. За 11 лет существования из-за рецидивов алкоголизма отчислено из членов клуба только 17%. Такой довольно низкий процент рецидивов алкоголизма достигнут благодаря хорошо организованному социальным и терапевтическим мероприятиям. Члены клуба являются также активными общественными борцами против злоупотребления алкоголем.

Подводя итоги работы Тартуской республиканской клинической психоневрологической больницы за годы советской власти, все отчетливее можно увидеть, что главная роль в проведении комплекса социальной реабилитации психически больных принадлежит внебольничным психиатрическим учреждениям.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. М. Адамсоо. Качество и стабильность ремиссий и социальной адаптации больных шизофренией в зависимости от лечения при первой госпитализации. Автореферат канд. дисс. Тарту, 1978.
2. Э. Ю. Кару. Развитие психиатрической помощи в Эстонской ССР за 20 лет. — Вопросы клинической неврологии и психиатрии. Том 1. Таллин, 1961, 5—13.
3. И. Луйга. Призрение душевнобольных в Прибалтийском крае. Юрьев, 1904.
4. Ю. М. Саарма. Задачи и методы реадaptации психически больных в современной психиатрии. — Вопросы клинической неврологии и психиатрии. Том 7. Тарту, 1968, 3—9.
5. В. Ф. Чиж. Учебник психиатрии. Юрьев, 1902.
6. В. Ф. Чиж. Материалы к истории Юрьевского университета. Юрьев, 1909.

ИССЛЕДОВАНИЯ АССОЦИАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ В ТАРТУСКОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

А. О. Михельсон

Лаборатория экспериментальной и клинической психофармакологии НИИ общей и молекулярной патологии Тартуского государственного университета

Изучение ассоциативных процессов проводилось в Тартуской психиатрической клинике уже с начального периода ее деятельности в рамках различных исследовательских программ. Весь период исследований с применением данного метода можно разделить на два этапа.

Первый этап охватывает время, когда ассоциации понимались как связь идей, представлений, а результаты ассоциативного эксперимента получили субъективно—психологическую трактовку. Одним из ярких представителей первого периода является Е. Крепелин. Этими проблемами занимались его ученики (1, 2, 3), а также В. Чиж (4), К. Леллеп (5).

Второй период характеризуется интенсивным развитием материалистического, павловского рефлекторного учения, внедрением физиологии высшей нервной деятельности, ставшей основой понимания нормальной психики и психических заболеваний человека. Преобразуя понятие ассоциации, понимая ее как временную нервную связь, учение о высшей нервной деятельности обосновывает принципиальную возможность анализа ассоциативного процесса как физиологического явления. В созданной при кафедре психиатрии лаборатории высшей нервной деятельности начинаются систематические нейрофизиологические исследования нарушений у психических больных. С этого времени ассоциативный эксперимент, получивший физиологическую трактовку, становится постоянной, составной частью комплекса методик, получивших признание как Тартуская батарея психометрических тестов (6, 7).

Продолжая крепелиновскую традицию, под руководством Ю. М. Саарма ведутся исследования особенностей действия психотропных препаратов с применением стандартного ассоциатив-

ного эксперимента (8, 9, 10, 11, 12). Все авторы указывают на динамику величин ассоциативного эксперимента (АЭ) как на чувствительный показатель изменений во второй сигнальной системе больных в ходе их лечения.

Вторая сигнальная система обнаруживает различные ступени интеграции от наиболее примитивных до высших форм реагирования, и, таким образом, в ее онтогенезе можно выделить отдельные этапы развития словесной сигнализации, поэтому для экспериментов целесообразно подбирать словесные раздражители по характеру сложности, обусловленные генетической ступенью развития речевой сигнализации.

Изучение влияния уровня интеграции сигнальных слов на величину временных показателей и степень обобщенности условно-речевых реакций, каковыми являются слова—ответы АЭ, у психически больных далеко не исчерпано, а действие психотропных средств на эти взаимосвязи практически мало изучено. Все это и побудило нас приступить к детальному исследованию этих взаимоотношений. В результате предварительной серии экспериментов было показано, что скорость ассоциаций и уровень словесной реакции зависят от степени обобщенности сигнальных слов, от тенденции у больных шизофренией включать в ассоциативные связи больше абстрактных слов (13, 14).

В следующем, основном, исследовании список сигнальных слов АЭ был дополнен 7 различными словесными раздражителями, образовавшими семь категорий сигнальных слов (КСС): I — общие, абстрактные понятия (смелость, знание); II — общие предметные понятия (животное, мебель); III — конкретные, предметные понятия (кот, стол); IV — глаголы абстрактного значения (завидовать); V — глаголы конкретного значения (резать); VI — прилагательные абстрактного значения (волевой); VII — прилагательные конкретного значения (шершавый). В инструкции исследуемому предлагалось отвечать первым словом, имеющим связь с сигнальным словом, а вслед за этим и вторым словом, которое появляется вслед за первым в связи с сигнальным словом. Речевые реакции АЭ регистрировались как два слова-ответа. Первые и вторые слова-ответы (I СО и II СО) были разделены на 10 категорий слов-ответов (КСО), первые семь совпадают по значению с соответствующими КСС, 8 КСО — наречия, 9 КСО — местоимения, 10 КСО — неадекватные ответы. В АЭ испытуемых предъявлялось 350 сигнальных слов, по БО из каждой КСС. Регистрировались первые и вторые латентные периоды (I ЛП и II ЛП), вычислялись колебания первых и вторых латентных периодов (I КЛП и II КЛП).

Основную опытную группу составили 110 больных параноидной шизофренией, 90 из них было подвергнуто курсовому лечению, длительностью в 8 недель. У этих больных АЭ был проведен и после лечения, на фоне поддерживающей терапии, с отменой

препарата в день эксперимента. Это позволило выявить характер действия, курса лечения триседилом (ТС), трифтазином (ТФ) и инсулином (ИН). Каждая лечебная группа состояла из 30 человек больных шизофренией.

Контрольная группа состояла из 75 здоровых лиц с близкими к основной группе средними показателями по возрасту, полу и уровню образования. В качестве сравнения исследовали группы больных алкоголизмом и неврозами (по 30 человек).

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с вычислением средних групповых величин всех определяемых параметров, которые сравнивались между собой при помощи t -теста.

С целью унифицировать и количественно выразить данные клинического состояния больных шизофренией (до и после курса лечения), алкоголизмом и неврозами, были применены Тартуская общая оценочная шкала и шкала АМП. Основные результаты проведенного исследования являются следующими. Показатели скорости АЭ (I ЛП, II ЛП, I КЛП и II КЛП) у больных параноидной шизофренией, алкоголизмом и неврозами больше таковых в контрольной группе здоровых на все семь КСС ($p < 0,001$). Величина I и II ЛП больных алкоголизмом и неврозами достоверно меньше тех же значений у больных параноидной шизофренией, кроме значений II ЛП и I и IV КСС у больных алкоголизмом, эта тенденция еще более выражена в показателях I и II КЛП, — все это говорит о большем отличии больных неврозами, чем алкоголизмом от больных шизофренией в показателях скорости ассоциаций. Величины II ЛП в отличие от I ЛП меньше у здоровых лиц на сигнальные слова II и III категорий ($p < 0,001$) и у больных шизофренией только на сигнальные слова III категории после лечения ($p < 0,05$), показатели II КЛП больше только в группе здоровых лиц на сигнальные слова V и VII категорий ($p < 0,01$). В результате действия курса лечения все четыре временных показателя АЭ у больных параноидной шизофренией на все семь КСС меньше исходных величин ($p < 0,001$), оставаясь в то же время больше значений контрольной группы ($p < 0,001$).

Сравнение структуры частот ассоциаций I и II слов-ответов основной и контрольной групп показывает, что у больных параноидной шизофренией больше частота ответов абстрактными КСО. Так, ответов I-ой КСО больше на все КСС ($p < 0,001$), кроме IV КСС, где $p < 0,05$, в первом ответе и на все КСС во втором ответе ($p < 0,001$, кроме IV КСС, где $p < 0,05$). Частота IV КСО больше в первом ответе на IV и V КСС ($p < 0,001$), во втором ответе на IV ($p < 0,05$), V и VII (обе $p < 0,001$) категории сигнальных слов. Частота VI КСО больше в первом ответе на VI ($p < 0,01$) и VII ($p < 0,001$) КСС, во втором ответе на III ($p < 0,01$) и VII ($p < 0,001$) категории сигнальных слов. Вторая

У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ

Таблица 1

		↑			↓			↑ ↓			↓ ↑		
I ответ	I	1		2	7	I		10		5			
	II	2	9		5	II	1	10		③			
	III	2			5	III	1	10					
	IV	1	4	10	2	3	7	IV					
	V							V	1	④	10	3	8
	VI		6			7	VI	1	10	2	3	5	
	VII						VII	1	⑥	10	3		
II ответ	I	1		3		I		10	2	5	7		
	II	1	2		7	II		10		③			
	III		2	⑥	8	7	III	1	10		③		
	IV	1	4		2	7	IV		10	3			
	V					8	V	1	④	10	3		
	VI	1			②	7	VI		10	3	5		
	VII		4			3	5	VII	1	⑥	10		
	KCC	КСО					KCC	КСО					

- ↓ — большая частота КСО
- ↑ — меньшая частота КСО
- ↓↑ — меньшая частота с последующим увеличением под действием курса лечения
- ↑↓ — большая частота КСО с последующим уменьшением под действием курса лечения
- — специфические КСО для больных шизофренией данной популяции

КСО занимает промежуточное положение между абстрактными и конкретными КСО. Если уровень обобщенности сигнального слова ниже или равен II КСО, то частота ее увеличивается, как у абстрактной КСО. Если уровень обобщенности выше II КСО, то частота ее уменьшается, как у конкретной КСО. Так, частота ответов II КСО больше в первом ответе на II и III (обе $p < 0,001$) КСС, во втором ответе так же на II ($p < 0,001$) и III ($p < 0,01$) КСС, меньше в обоих ответах на I, IV и VI КСС (все $p < 0,001$) (таблица № 1).

У больных шизофренией по сравнению с контрольной группой меньше частота ассоциирования в словах, относящихся к конкретным КСО. Частота III КСО меньше в первом ответе II и VI КСС (обе $p < 0,001$), IV, V и VII КСС (все $p < 0,01$), во втором ответе на I, II, IV, VI КСС (все $p < 0,001$), III ($p < 0,05$) и V ($p < 0,01$) КСС. Частота V КСО меньше в первом ответе на I и II КСС ($p < 0,001$), III ($p < 0,05$) и VI ($p < 0,01$) КСС, во втором ответе на I ($p < 0,01$), VI ($p < 0,01$) и VII ($p < 0,05$) КСС. Частота VII КСО меньше в первом ответе на I и VI КСС (обе $p < 0,001$), III и IV КСС (обе $p < 0,05$), во втором ответе на I и VI КСС (обе $p < 0,001$), II, III, IV КСС (все $p < 0,05$). Частота неадекватных ответов у больных шизофренией достоверно больше на все семь КСС первого и второго ответов.

С целью выявления свойственных только шизофреническим изменениям ассоциативного процесса были исследованы больные, принадлежащие к двум различным нозологическим единицам — больные алкоголизмом и неврозами. Характерным для нашего контингента больных параноидной шизофренией оказалось: при ассоциировании первым словом большая частота I-ой категорией слов-ответов (абстрактные понятия) на II, V, VII КСС (все $p < 0,001$), большая частота IV-ой КСО (абстрактные глаголы) на V КСС ($p < 0,001$), большая частота VI-ой КСО (абстрактные прилагательные) на VII КСС ($p < 0,001$) и меньшая частота III-ей КСО (конкретные существительные) на II КСС ($p < 0,001$). В структуре ассоциирования вторым словом большая частота I-ой КСО на II, III и VII КСС (все $p < 0,001$), большая частота IV-ой КСО на V КСС ($p < 0,001$), большая частота VI-ой КСО на III ($p < 0,01$) и VII ($p < 0,001$) КСС, меньшая частота II-ой КСО (общие предметные понятия) на VI КСС ($p < 0,001$), меньшая частота III-ей КСО (конкретные существительные) на II ($p < 0,001$) и III ($p < 0,05$) КСС (табл. 1).

Изменения, вызываемые каждым из примененных препаратов в отдельности, в частотной структуре ассоциирования больных параноидной шизофренией различны, направленность же динамики этих изменений в категориях слов-ответов в первом и втором ответе одинакова (табл 2). Так, в структуре первого ответа трифтазин (Ф) снижает величину только абстрактных слов-ответов на V КСС ($p < 0,05$), триседил (С), напротив, увеличивает

Таблица 2

Достоверные изменения частот первых и вторых слов-ответов АЭ под действием курса лечения триседилом (С), трифтазином (Ф) и инсулином (И)

		Категории слов-ответов (КСО)												
		АК	АК КК	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
I ответ	Категории сигнальных слов (КСС)	I				С↑		И↑		И↑			И↓	
		II		И↓		С↑							С↓	
		III												Ф↓
		IV												
		V		Ф↓		С↑		Ф↓		Ф↓		И↑		С↓
		VI												И↓
		VII		○						○				Ф↓И↓
II ответ	Категории сигнальных слов (КСС)	I				С↑		И↑		И↑			С↓	
		II		○		С↑							С↓Ф↓	
		III		○		Ф↑				○			С↓Ф↓И↓	
		IV				Ф↑С↑								
		V		Ф↓		Ф↑С↑		○						
		VI		Ф↓	○	С↑		С↓						И↓
		VII		Ф↓						○				С↓Ф↓

↑ — увеличение или ↓ — уменьшение величины частот слов-ответов под действием курса лечения. АК — абстрактные категории, КК — конкретные категории слов-ответов и сигнальных слов. ○ — специфические КСО для больных шизофренией данного контингента.

частоту только конкретных слов-ответов на I, II, и V КСС (все $p < 0,05$). Действие инсулинотерапии (И) разнонаправленно — происходит снижение частоты ответов абстрактными понятиями — I КСО ($p < 0,05$) и увеличение частоты ответов конкретными — V и VII КСО ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Особенностью действия изучаемых препаратов на частотную структуру первых слов-ответов являются их совершенно различные, недублирующиеся места действия (табл. 2). Этого не наблюдается в частотной

структуре вторых слов-ответов. Здесь действие триседила и трифтазина взаимно перекрывается, сама направленность его различна. Триседил дает снижающий эффект на частоту абстрактных слов-ответов — IV КСО на VI КСС ($p < 0,05$), а трифтазин на I КСО на V, VI, VII КСС ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,01$). Оба препарата увеличивают частоту ответов конкретными существительными, трифтазин на III, IV и V КСС (все $p < 0,05$), триседил на I, II, IV, V и VI КСС (все $p < 0,01$). Инсулин увеличивал частоту только конкретных V и VII КСО на I КСС (обе $p < 0,05$). Все исследуемые препараты снижали частоту неадекватных слов-ответов.

Наши данные об увеличении частоты абстрактных и снижении частоты конкретных словесных реакций согласуются с результатами работ многих авторов (Ф. И. Случевский, 1975; А. Б. Савицкая, 1975; В. Б. Иванов, 1965; Е. С. Станкевич, 1961). Из многочисленных реакций только 15 оказались специфичными для больных шизофренией нашей выборки, большая часть реакций — 12 относится к обще-абстрактным. Это позволяет нам сделать вывод, что для шизофрении характерно преобладание именно этих реакций.

Традиционный в Тарту вид исследования человеческой психики — исследование словесных реакций с применением расширенного списка сигнальных слов, содержащего раздражители различной степени интегрированности — оказался плодотворным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oehrn, A. Experimentelle Studien zur Individualpsychologie. Dorpat, 1889.
2. Dehio, H. Untersuchungen über den Einfluss des Coffeins und Thees auf die Dauer psychischer Vorgänge. Dorpat, 1887.
3. Kraepelin, E. Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena, 1892.
4. Чиж В. Время ассоциаций у здоровых и душевнобольных. Неврологический вестник. Казань, 1894, том 2, вып. 2.
5. Lellep, K. Das affektbetonte Erlebnis in der Vorgeschichte der Schizophrenie. Doktordiss. Tartu, 1924.
6. Саарма Ю. М. О действии инсулинового лечения на анимальную и вегетативную нервную систему больных шизофренией. Дисс. докт., Тарту, 1962.
7. ECDEU assesment manual for psychopharmacology, Rockville, 1976, 586—603.
8. Саарма М. М. Клинико-физиологическое действие аминазина, трифлуоперазина и галоперидола при хронической шизофрении. Дисс. канд., Тарту, 1967.
9. Лийвамяги Ю. А. Клинико-физиологические данные о действии курса лечения метофеназином, тиопроперазином и триперидолом при параноидной шизофрении. Дисс. канд., Тарту, 1974.
10. Саарма М. М. Клинико-нейрофизиологический анализ депрессивных состояний и их лечения. Дисс. докт. Тарту, 1974.

11. Саарма Ю. М., Саарма М. М. О нейродинамической структуре депрессивных синдромов. В кн.: Клиника, патогенез и лечение алкоголизма. Кишинев, 1973.
12. Саарма Ю. М. Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, 1970, 23—25.
13. Михельсон А. О. Течение ассоциативных процессов у здоровых лиц и больных хронической шизофренией. Конкурсная работа, ТГУ, 1968.
14. Михельсон А. О. Некоторые закономерности ассоциативных процессов при шизофрении и депрессивных состояниях. Конкурсная работа. Тарту, 1969.

ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ В ТАРТУСКОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Л. Ю. Тоомаспюэг, О. Х. Тоомла, С. Н. Осколкова

Лаборатория экспериментальной и клинической психофармакологии НИИ
общей и молекулярной патологии Тартуского государственного университета

Среди других биологических дисциплин в последнее время все большее место в изучении патогенетических основ многих болезней человека занимает иммунология. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что шизофрения сопровождается аутоиммунными реакциями (1, 9).

Учитывая, что до сих пор относительно мало разработаны проблемы клеточного иммунитета у больных нервно-психическими заболеваниями, мы определили интенсивность синтеза ДНК в стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) культурах лим-

Т а б л и ц а 1

**Интенсивность синтеза ДНК в стимулированных ФГА лимфоцитов
психически больных и здоровых доноров**

	Число исследо- ванных	Контроль- ная реакция (имп/мин)	Стимуля- ция лимфо- цитов ФГА (имп/мин)	Индекс стимуляции
Здоровые доноры	99	608	104983	260
Шизофрения	136	662	74189***	174**
Неврозы	32	787	81701	164
Органические поражения головного мозга	38	670	67965***	137**
Алкогольные психозы	37	741	63974***	132**
Хронический алкоголизм	19	732	55153***	116*

* различие от здоровых доноров достоверно $p < 0,05$
 ** различие „ $p < 0,01$
 *** различие „ $p < 0,001$

фоцитов у больных с различными психическими заболеваниями (табл. 1). Результаты наших исследований показали, что ФГА-реактивность лимфоцитов у больных шизофренией, органическими поражениями головного мозга, алкогольными психозами и хроническим алкоголизмом достоверно ниже, чем у здоровых доноров. Таким образом, нами впервые установлено, что расстройства клеточного иммунитета, которые выражаются в низких средних величинах ответа лимфоцитов на ФГА у больных с разными психическими заболеваниями не специфичны к какой-либо отдельной нозологической группе.

До последнего времени остается открытым вопрос, обусловлена ли низкая ФГА-реактивность лимфоцитов больных шизофренией уменьшением в периферической крови популяции Т-лимфоцитов или дефектом функциональных свойств этих клеток. Мы попытались решить эту проблему, измеряя у 25 больных и 25 здоровых доноров как интенсивность синтеза ДНК в ФГА стимулированных культурах, так и розеткообразующую способность их лимфоцитов. Выяснилось, что процент Т-лимфоцитов (по данным розеткообразования) в периферической крови больных шизофренией не снижен, а наоборот достоверно выше, чем у здоровых доноров (соответственно 67,4% и 47,5%; $p < 0,01$).

Показано (3,5), что лимфоциты периферической крови больных шизофренией сенсибилизированы против гомогената мозга. Для выяснения основного антигена, включающего аутоиммунные реакции мы изучали сенсибилизацию лимфоцитов периферической крови у 60 больных шизофренией, 6 больных неврозами, 12 — с органическими поражениями головного мозга и у 13 здоровых лиц методом реакции бласттрансформации лимфоцитов (БТЛ). В качестве антигена использовались следующие субклеточные фракции мозговой ткани: цитоплазматическая (ЦФ), микросомальная (МСФ), митохондриальная (МХФ), ядерная (ЯФ). Различия в результатах у больных шизофренией и у здоровых оказались наибольшими при культивировании лимфоцитов ЦФ мозга (табл. 2). При культивировании лимфоцитов больных шизофренией без антигенной стимуляции обнаруживался выраженный феномен спонтанной бласттрансформации. В культурах лимфоцитов больных шизофренией, стимулированных ЦФ мозга, выявляется достоверно большая БТЛ, чем у больных неврозами и органическими поражениями мозга. Выяснилось, что у больных, которые в ходе лечения достигли ремиссии, процент трансформированных лимфоцитов под воздействием МСФ, ЯФ и МХФ, а также значение спонтанной бласттрансформации достигали уровня соответствующих показателей здоровых лиц. Процент бластклеток в культурах, стимулированных ЦФ мозга, через два месяца лечения остается достоверно более высоким, чем в контрольной группе. Таким образом, можно сказать, что лимфоциты больных шизофренией в отличие от здоровых

Таблица 2

Трансформация лимфоцитов периферической крови больных шизофренией, больных неврозами, больных органическими расстройствами головного мозга и здоровых лиц под влиянием разных антигенных фракций мозговой ткани

Антиген	Число исследованных	процент трансформированных клеток				
		цитоплазматическая фракция	микросомальная фракция	митохондриальная фракция	ядерная фракция	контрольная реакция
Здоровые лица	13	1,9	1,4	2,0	1,4	1,2
Больные шизофренией	60	6,5 _{II}	4,1 _{II}	3,6 _I	2,5 _I	2,9 _I
Больные неврозами	6	2,7*	1,2	1,4	1,4	0,8*
Органические расстройства мозга	12	2,7**	1,3	1,9	1,6	1,5*

I — достоверное различие от группы здоровых лиц $p < 0,05$

II — „ „ $p < 0,01$

* — достоверное различие от группы больных шизофренией $p < 0,05$

** — „ „ $p < 0,01$

Таблица 3

Частота положительных кожных реакции на введение различных субклеточных антигенов у больных шизофренией

Антиген	Число больных	Частота положительных реакций (%)	$p <$ различия с контрольной реакцией	$p <$ различия с микросомальной фракцией тимуса
МСФ	200	79,0	0,001	—
ЦФ	200	61,5	0,001	0,001
МХФ	50	58,0	0,001	0,1
ЯФ	50	54,0	0,001	0,01
Контрольная реакция	300	8,0	—	0,001

доноров, больных неврозами и органическими поражениями мозга сильно сенсibilизированы против ЦФ мозга.

В последнее время стали более интенсивными поиски значения роли тимуса в этиопатогенезе шизофрении. В связи с этим мы исследовали частоту положительных кожноаллергических реакций в ответ на внутрикожное введение разных субклеточных

Таблица 4

Сравнение с частотой положительных кожно-аллергических реакций при введении ЦФ и МСФ тимуса у больных шизофренией, больных невротами и здоровых лиц

Исследованные группы	Число исследованных	ЦФ	p <	Контрольная реакция (%)	p <	МСФ (%)
Больные шизофренией	200	61,5***	0,001	8,5***	0,001	79,0***
Больные невротами	34	5,9 ₀₀₀	—	5,9	—	2,9 ₀₀₀
Здоровые лица	37	2,7 ₀₀₀	—	0	—	0

*** — достоверное различие от группы здоровых лиц p < 0,001

000 — „ от группы больных шизофренией p < 0,001

фракций центрифугата тимуса (ЦФ, МСФ, МХФ, ЯФ) у 300 больных шизофренией (табл. 3 и 4). Наиболее активным среди исследованных антигенов была МСФ тимуса, при введении которой больным шизофренией средняя частота положительных реакций достоверно превышала действие других антигенов. При введении ЦФ и МСФ тимуса частота положительных реакций была достоверно больше у больных шизофренией, чем у больных невротами и здоровых доноров. Из наших результатов (табл. 4) вытекает, что среди исследованных групп действие МСФ тимуса более специфично для больных шизофренией. У 49 больных из 50, длительность заболевания которых составляла от 1 года до 5 лет, и у 31 из 33 больных с длительностью заболевания меньше 1 года наблюдались положительные кожно-аллергические реакции под воздействием МСФ тимуса. Учитывая, что у больных невротами и здоровых лиц положительные реакции при введении этого антигена практически не наблюдались, кожные тесты можно использовать как вспомогательное диагностическое средство в начальных стадиях шизофрении.

В связи с обнаружением в сыворотке больных шизофренией противомозговых антител (1, 9) большой интерес представляет изучение у них количественного содержания сывороточных иммуноглобулинов, являющихся носителями активности антител. По нашим результатам (табл. 5), статистически достоверно больше содержится IgA в сыворотке крови у больных шизофренией, хроническим алкоголизмом, инволюционными психозами и у больных психопатиями. Содержание IgG в сыворотке крови достоверно повышено, по сравнению со здоровыми донорами, в группе инволюционного психоза. У больных хроническим алкоголизмом содержание JgM, по сравнению с донорами, достоверно понижено.

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови у больных шизофренией хроническим алкоголизмом, неврозами, психопатиями, инволюционными психозами и здоровых доноров

Исследованные группы	Число исследованных	Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови в мг/мл		
		IgA	IgG	IgM
Здоровые доноры	133	2,2±0,1	11,6±0,3	1,5±0,1
Больные неврозами	23	2,4±0,2	12,6±0,9	1,8±0,2
Больные шизофренией	82	2,5±0,2*	12,3±0,4	1,5±0,1
Больные хроническим алкоголизмом	109	3,5±0,2***	11,7±0,3	1,2±0,1*
Больные инволюционными психозами	7	3,9±0,6***	15,01±0,5**	1,8±0,2
Больные психопатиями	10	3,06±0,7*	11,3±0,7	1,8±0,2

* различие от здоровых доноров $p < 0,05$
 ** " " $p < 0,01$
 *** " " $p < 0,001$

Таким образом, наши результаты подтверждают, что при шизофрении имеют место нарушения как в клеточных (сенсibilизация субклеточными антигенами мозга и тимуса; спонтанная БТЛ; низкий ответ лимфоцитов на ФГА), так и в гуморальных (увеличение содержания сывороточного IgA; низкая лизоцимная активность сыворотки крови) механизмах иммунитета. По нашим данным, сдвиги в таких показателях, как ФГА-реактивность лимфоцитов, содержание сывороточных иммуноглобулинов и лизоцимная активность сыворотки, не специфичны какому-либо отдельному психическому заболеванию. Для окончательного решения проблемы о нозологической специфичности сенсibilизации организма больных шизофренией под влиянием мозговых и тимических антигенов необходимо в дальнейшем повторить наши опыты на больших контингентах больных с различными психическими заболеваниями.

В связи с представлением, что при шизофрении клеточные мембраны повреждены (6), создается возможность высвобождения из мозговых клеток цитоплазматических антигенов. Показана связь этого феномена со стрессовыми факторами (6) и генетической обусловленностью (2). При условиях повышенной проницаемости гемато-энцефального барьера у больных шизофренией (7) мозговые антигены могут проникать в периферическую кровь, и в

связи с их чужеродностью возникает сенсibilизация лимфоидной системы больных.

Наши результаты показали, что лимфоциты больных шизофренией сенсibilизированы против ЦФ головного мозга. В сыворотке больных обнаружены антитела, способные реагировать с антигенами, содержащимися в цитоплазме нервных клеток (4). Таким образом, вполне допустимо, что при нарушениях проницаемости плазменных мембран мозговых клеток водорастворимые цитоплазматические антигены могут выходить из клеток и в связи с их чужеродностью вызывать обнаруженную нами сенсibilизацию лимфоцитов периферической крови больных шизофренией. При наличии антигенного перекреста между мозгом и тимусом появляющиеся мозговые антигены и противомозговые антитела должны быть направлены и против клеток иммунной системы. Это предположение подтверждают наши результаты, показывающие, что больные шизофренией сенсibilизированы против субклеточных антигенов тимуса. По нашим данным, сниженный ответ лимфоцитов больных шизофренией на стимуляцию ФГА не связан с уменьшением тимусозависимых лимфоцитов в периферической циркуляции. Можно предполагать, что причиной сниженной ФГА-реактивности лимфоцитов больных шизофренией является повреждение рецепторов или мембран Т-лимфоцитов в результате действия на них как мозговых, так и тимических антигенов. Так как тимус отвечает за реакции клеточного иммунитета и осуществляет контроль над В-клетками, повреждение этого органа может привести к серьезным иммунологическим нарушениям в организме. Доказано, что определенные субпопуляции Т-клеток, распознающих митоген ФГА, оказывают супрессивное действие на синтез антител (10). Приведенные литературные данные подтверждают существование связи между обнаруженной нами сниженной ФГА-реактивностью лимфоцитов, сенсibilизацией лимфоцитов мозговыми антигенами и увеличением содержания сывороточного IgA у больных шизофренией. Наши результаты о снижении сенсibilизации лимфоцитов по отношению к субклеточным антигенам мозга и уменьшению содержания сывороточного IgA у больных шизофренией в ходе лечебного курса свидетельствуют о важности учета особенностей аутоиммунных сдвигов в период становления терапевтической ремиссии для более точной оценки глубины ремиссии и выработки прогностических критериев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глебов В. С. О клинико-иммунологических корреляциях в период развития терапевтических ремиссий при непрерывно текущих формах шизофрении. — Ж. невропатол. и психиатр., 1977, в. 8, с. 1191—1195.
2. Иванишина А. З., Гаскин Л. З., Орловская Д. Д. Противомозговые антитела при стрессе. — Ж. невропатол. и психиатр., 1973, в. 7, с. 983—987.

3. Коляскина Г. И. О некоторых особенностях лимфоцитов больных в условиях культивирования. Изучение реакции периферических лимфоцитов в ответ на введение тканевых антигенов. — Ж. невропатол. и психиатр., 1977, в. 1, с. 61—65.
4. Коляскина Г. И., Бемэ Д. И., Буравлев В. М., Фактор М. И. Некоторые аспекты изучения головного мозга эмбрионов человека. — Ж. невропатол. и психиатр., 1975, в. 7, с. 1079—1082.
5. Курилова И. И. Активация синтеза белка в лимфоцитах больных шизофренией под действием антигена мозга. — Ж. невропатол. и психиатр., 1975, в. 1, с. 87—91.
6. Лозовский Д. В., Мищенко Б. П. Повреждающий мембранотропный эффект при шизофрении. — Ж. невропатол. и психиатр., 1971, в. 5, с. 711—717.
7. Майзелис М. Я., Семенов С. Ф., Коган Р. Д. Экспериментальные данные о проникновении противомозговых антител через гето-гематические барьеры. — В кн.: Иммунология нервных и психических заболеваний, М., 1974, с. 311—313.
8. Митрофанов И. И., Гаскин Л. З. К вопросу о роли генетических факторов в возникновении противомозговых антител при стрессе: экспериментальное исследование на инбредных линиях крыс. — Ж. невропатол. и психиатр., 1975, в. 2, с. 237—241.
9. Назаров К. Н. О специфических антигенах головного мозга и аутосенсбилизации к ним при ряде психических заболеваний. — Ж. невропатол. и психиатр., 1962, в. 8, с. 1211—1218.
10. Rich, R. R., Pierce, C. W. Biological expression of lymphocyte activation. J. Immunol., 1974, Vol. 112, p. 1360—1366.

КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИВНЫМ И ИПОХОНДРИЧЕСКИМ НЕВРОЗАМИ

Л. С. Мехилане

Кафедра психиатрии Тартуского государственного университета

Вопросы нозологической самостоятельности и классификации многих широко распространенных процессуальных и непроцессуальных пограничных заболеваний, включая неврозы, остаются нерешенными (6, 14, 32). Н. И. Фелинская (27) по этому поводу справедливо отмечает, что трудности разграничения пограничных состояний определяются уже их положением на границе между нормой и патологией. Диагностические трудности во многом определяются и тем, что для невроза специфические функциональные соматопсихические расстройства относятся к наиболее универсальным проявлениям дезадаптации личности, которые могут наблюдаться как при психогенных, соматогенных, конституциональных, так и в инициальном периоде процессуальных заболеваний (2, 18, 30). Однако, несмотря на сходство клинических проявлений, каждая из перечисленных клинических форм требует совершенно иных, иногда принципиально разных лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий (17, 18, 20). Поэтому изыскание путей дифференциальной диагностики неврозов от других пограничных заболеваний, изучение особенностей этиопатогенеза и нейродинамики отдельных форм неврозов имеет кроме познавательной и сугубо практическую ценность. По отношению к многим формам неврозов, приведенным в международной классификации, в частности, к ипохондрическому и депрессивному, нельзя считать законченной дискуссию между авторами, признающими эти формы неврозов отдельными нозологическими единицами и отрицающими их (7, 8, 19). По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Эстонской ССР, наряду с неврастенией ($3,73 \pm 0,12$ на 1000 населения) преобладают ипохондрический ($0,69 \pm 0,051$) и депрессивный ($0,35 \pm 0,040$) неврозы. Другие формы неврозов диагностируются значительно реже (1, 22, 25). Целью настоящего исследования

является выяснение клинических и нейрофизиологических особенностей больных ипохондрическим и депрессивным неврозами по сравнению с больными неврастенией.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ И МЕТОДИК

Объектом исследования послужили всего 240 больных неврозами (табл. 1), из которых в равных группах, по 80 больных в каждой, были больные с диагнозом неврастения (300.5), депрес-

Т а б л и ц а 1

Характеристика исследованных больных

Признак	Форма невроза			Всего больных	Здоровые лица
	300.4	300.5	300.7		
Исследованные лица	80	80	80	240	40
из них женщин	56	58	34	148	22
мужчин	24	22	46	92	18
В возрасте от 20—30 лет	44	43	46	133	12
от 31—40	32	35	30	97	26
от 41—55	4	2	4	10	4
Образование 6 классов	4	6	6	16	—
8 классов	24	20	20	64	8
среднее	47	50	48	145	20
высшее	5	4	6	15	12

сивный (300.4) и ипохондрический невроз (300.7). Диагноз всех больных был установлен в стационарных условиях, как правило, 2—3 психиатрами. Из группы исключены больные с сопутствующими соматическими заболеваниями и те, у которых по ка-тамнестическим данным диагноз психогенного заболевания оказался ложным.

Клинико-психопатологические данные регистрировались шестью клиническими оценочными шкалами: самооценочная шкала Цунга, шкалы Гамильтона, АМП, БПРС, Тартуская шкала неврозов и Тартуская общая шкала (17). Высшая нервная деятельность (ВНД) исследовалась при помощи комплекса методик, разработанных на кафедре психиатрии ТГУ (23, 24).

В комплексе методик 16 показателей характеризуют силу возбудительного процесса, 7 — ее стабильность и 11 — состояние внутреннего торможения (23, 24).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клиническая характеристика исследованных больных

В возникновении ипохондрического невроза ведущую роль играет психотравма, связанная преимущественно с вопросами здоровья самого больного и его близких (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика этиологии исследованных больных неврозами

Этиология	300.4	300.5	300.7
Причины, связанные со здоровьем больного	8%	26%	58%
Тяжелое заболевание или смерть близких	10%	20%	23%
Семейные и любовные конфликты	71%	34%	8%
Другие причины	11%	20%	11%

Так, в 58 % случаев заболевание развилось, когда на фоне недомогания или слабости вследствие алкогольных эксцессов, чрезмерной инсоляции, острой вирусной инфекции, простудного заболевания или другого астенизирующего фактора при умеренной физической нагрузке возникало коллаптоидное состояние, резкое чувство слабости или др. т. п. В 23 % случаев причиной ипохондрического невроза явилось тяжелое заболевание больного или смерть его близких.

У 10 больных заболевание развилось после того, как они попали в жизнеопасную ситуацию. И лишь у 4 больных ипохондрический невроз развился постепенно на почве затянувшегося распада семьи.

В преморбидной личности исследуемых больных можно было уловить сензитивность, тревожность, мнительность и некоторые черты инфантильности.

У больных с ипохондрическим неврозом признаки тревожности и страха наблюдались значительно чаще, чем при двух других формах невроза (табл. 3). Больные выражали постоянное беспокойство о своем здоровье, часто вызывали дежурного врача, боялись умереть. Эти больные выражали постоянное бес-

покойство по поводу незначительных, даже в пределах физиологических отклонений соматовегетативных функций. Чаще, чем у больных другими формами неврозов, наблюдались приступообразные страхи и выраженные опасения перед повторением приступа («страх перед страхом»). По признанию больных, субъективное ощущение таких приступов было значительно сильнее, чем в условиях реальной опасности. Характерными симптомами были гиперэстезия, сенестопатии, сверхценные опасения и ипохондрические мысли, редко наблюдались навязчивые явления. Депрессивные признаки у больных ипохондрическим неврозом наблюдались значительно реже, чем у больных с депрессивным неврозом. Практически отсутствовали суицидальные мысли. Наоборот, преобладали выраженные сверхценные опасения о возможном смертельном исходе заболевания. Обильные соматовегетативные симптомы были постоянными признаками ипохондрического невроза. Часто предъявлялись различного характера жалобы одновременно со стороны многих органов. Характерно, что соматовегетативные симптомы еще более увеличивали тревогу и страх и часто приводили к порочному кругу, где трудно было определить что является причиной, а что следствием. Выраженность симптоматики приводила и к более значительному спаду общей активности и интересов больного. Наблюдалось резкое снижение интереса к труду, неусидчивость при трудотерапии, частые перерывы в работе объяснялись плохим самочувствием. Интерес к своей внешности, к окружающим и близким, иногда временно даже к своим детям, был также снижен. Больные жаловались на усталость и бессилие, что, однако, не подверждалось объективным поведением больного. В ситуациях, касающихся здоровья больного (добавочные консультации, исследования, добыча, по их мнению, дефицитных лекарств и т. п.), они проявляли гиперактивность.

Начало ипохондрического невроза, как правило, было острое, течение — с выраженной психической и соматической симптоматикой. Чаще, чем при других формах невроза, наблюдался переход невроза к психогенному преобразованию личности.

К числу наиболее частых этиологических воздействий у больных депрессивным неврозом относились измена близкого человека или иные семейные конфликты, а также несправедливость, унижение достоинства, непризнание заслуг или другие недоразумения на работе или дома, касающиеся важных установок жизни больного (табл. 2). Более 50 % этих больных страдали из-за своих родственников, злоупотреблявших алкоголем. В преморбиде больных с депрессивным неврозом можно было отметить черты интравертированности, повышенного чувства ответственности и долга, а также сензитивность, мнительность и ананкастные черты личности.

В клинической картине этих больных ведущими были симп-

Таблица 3

Выраженность клинической симптоматики больных неврозами

Признаки по Гартуской шкале неврозов	Общее количес- тво при- знаков	Снижение активнос- ти интере- сов	Тревож- ность, страх	Депрес- сия	Сомати- ческие симптомы
00.7	86	31%	64%	27%	58%
00.5	70	26%	44%	24%	16%
00.4	72	23%	31%	58%	16%

По шкале Гамильтона	Общее ко- личество признаков	Тревож- ность	Депрессия	Ипохондрия
00.7	23	66%	27%	78%
00.5	21	50%	27%	67%
00.4	27	42%	40%	56%

приведен % признаков из максимально возможного количества признаков соответствующей группы по данным клинических шкал)

омы депрессивного ряда: мысли о безнадежности и безвыходности из конфликтного положения, чувство печали, грусти и др. В отличие от других форм неврозов у больных с депрессивным неврозом редко наблюдалась боязнь смерти. Наоборот, у них имелись суицидальные мысли. У 23% из этих больных наблюдались продуманные суицидальные планы и попытки. Характерными страданиями являлись бессонница, головные боли, различного характера соматические жалобы, ипохондрия с мучительными сенестопатическими явлениями. В отличие от больных ипохондрическим неврозом тревога и страх у больных депрессивным неврозом были чаще беспредметного, неопределенного характера. Если в первом случае опасения больных были связаны со здоровьем, то больные депрессивным неврозом затруднялись объяснить, что им мешает, чего они опасаются. Во время приступа неопределенного страха и тревоги больным хотелось, чтобы что-то произошло, чтобы как-то выбраться из этого положения, и поэтому в крайних случаях поведение таких больных внешне было истероподобным, что иногда приводило к диагностическим заблуждениям.

Начало депрессивного невроза в большинстве случаев (72%) острое, течение длительное, но с относительно хорошим исходом. Больные с депрессивным неврозом оказались менее склонными к психогенному переформированию личности.

Закономерности возникновения и основные особенности клинической симптоматики у больных неврастенией существенно не отличались от классических описаний (9, 19, 26). Основными причинами образования неврастения явились работа в условиях неправильного режима, не удовлетворяющая интересов больного, или конфликт между стремлениями и возможностями. Частыми причинами были хронические семейные конфликты и алкоголизм одного из супругов. Характерно, что в образовании неврастения участвовали многие хронические причины в сочетании с дополнительными истощающими факторами: продолжительное умственное и физическое перенапряжение, недосыпание, сопутствующее хроническое заболевание и пр.

Начало неврастения в подавляющем большинстве было клинически неотчетливым, подострым, течение длительное. В клинической картине преобладали раздражительная слабость, повышенная возбудимость, эмоциональная и вегетативная лабильность, психическая и физическая астения, головные боли, нарушения сна и сонливость. Понижение аппетита и либидо были также почти постоянными симптомами больных неврастениями. Симптомы тревоги и страха хотя и были частыми признаками у больных неврастениями, их выраженность даже в гиперстенической стадии не достигала степени, которая наблюдалась у больных ипохондрическим и депрессивным неврозом (табл. 4).

Таблица 4

Выраженность симптомов тревоги и страха у больных неврастениями, ипохондрическим и депрессивным неврозами

Симптомы	300.4	300.5	300.7
Психическая тревога	1,3/100%	1,2/100%	1,8/100%
Соматовегетативные симптомы тревоги	1,7/100%	1,9/100%	2,4/100%
Неопределенный страх	1,6/58%	1,5/55%	2,4/91%
Навязчивый страх	1,9/55%	1,3/67%	0,8/40%
Сверхценный страх	1,4/61%	1,0/55%	2,3/83%

(В знаменателе приведена интенсивность симптома по трехбалльной шкале, в числителе — % больных, у которых наблюдался соответствующий симптом).

2. Нейрофизиологическая характеристика исследованных больных.

а) Характеристика силы и стабильности возбудительного процесса у больных неврозами.

Для больных ипохондрическим неврозом характерным являлось значительное увеличение времени непосредственного и оперативного повторения в тесте оперативной памяти. Достоверным образом снижен индекс оперативной памяти, более чем в два раза, по сравнению со здоровыми лицами, увеличен дефицит индекса памяти. В опыте с запоминанием у больных ипохондрическим неврозом больше, чем у больных другими формами неврозов, снижен индекс памяти (9,2 у здоровых лиц; 8,0 у больных ипохондрическим неврозом), а также значительно снижено среднее время запоминания и среднее латентное время. В ассоциативном эксперименте наблюдалось значительное удлинение латентного периода всего опыта. При сравнении латентных периодов I и II половины ассоциативного эксперимента выявляется, что нарушение скорости мобилизации старых словесных связей во II половине опыта возрастает. В тесте Крепелина у больных ипохондрическим неврозом количество решений снижено как в первой, так и во второй половине опыта. Результаты решения корректурного теста позволяют заключить, что взаимодействие сигнальных систем у больных ипохондрическим неврозом страдает значительно меньшим образом, чем у больных неврастенией и депрессивным неврозом (табл. 5).

Стабильность возбудительного процесса у больных ипохондрическим неврозом так же обнаруживает существенные нарушения. В тесте оперативной памяти достоверным образом увеличено отклонение от среднего времени непосредственного и оперативного повторения. В опыте с запоминанием увеличено отклонение от среднего латентного времени и среднее время запоминания. Наблюдались значительные отклонения латентных периодов всего опыта ассоциативного эксперимента.

У больных депрессивным неврозом в тесте оперативной памяти наблюдается удлинение времени непосредственного и оперативного повторения, а также изменение индекса оперативной памяти и увеличение дефицита индекса памяти. В опыте с запоминанием уменьшается индекс памяти, увеличивается среднее время запоминания и среднее латентное время, что свидетельствует об ухудшении объема и скорости репродукции новых словесных связей. В ассоциативном эксперименте у больных депрессивным неврозом увеличивается средний латентный период всего опыта. В отличие от больных ипохондрическим неврозом, разница латентных периодов II и I половины ассоциативного эксперимента незначительна. В тесте Крепелина среднее число решений достоверным образом снижено (у здоровых 15,4; у больных депрессивным неврозом — 11,6). При сравнении результатов II и I половины теста Крепелина обнаруживается значительное снижение решений во второй половине теста. Подобно больным неврастенией и ипохондрическим неврозом удлиняется и при депрессивном неврозе время решения корректурного теста.

Таблица 5

Выраженность достоверности (по показателям t теста) отклонений в функциональных показателях силы возбудительного процесса у больных депрессивным неврозом (300.4), неврастений (300.5) и ипохондрическим неврозом (300.7) от показателей здоровых лиц

Методика исследования	Функциональный показатель нервной деятельности	Депрессивный невроз 300.4	Неврастения 300.5	Ипохондрический невроз 300.7
Тест оперативной памяти	Время непосредственного повторения	3,5	4,0	2,7
	Непосредственный индекс памяти	0	0	0
	Время оперативного повторения	3,4	4,0	3,6
	Индекс оперативной памяти	3,1	2,5	2,9
	Дефицит индекса памяти	3,0	2,6	3,0
Опыт с запоминанием	Индекс памяти	2,8	3,1	3,9
	Среднее время запоминания	2,3	2,8	3,7
	Среднее латентное время	2,3	4,2	4,3
Ассоциативный эксперимент	Средний латентный период всего опыта	5,6	2,6	5,8
	Разница латентных периодов между II и I половиной опыта	1,7	1,6	2,0
Тест Крепелина	Среднее число решений	3,1	2,3	3,2
	Разница в числе решений между II и I половиной опыта	2,5	3,0	4,2
Время решения корректурного теста		2,2	2,1	1,7
Тест шифровки	Количество решений за первые 30 сек.	2,0	1,3	1,3
	Количество решений за вторые 30 сек.	1,4	1,4	1,4
	Количество решений за третьи 30 сек.	1,6	1,2	1,3

Таблица 6

Выраженность достоверности (по показателям t теста) отклонений в функциональных показателях стабильности возбудительного процесса у больных депрессивным неврозом, неврастений и ипохондрическим неврозом от показателей здоровых лиц

Методика исследования	Функциональный показатель нервной деятельности	Депрессивный невроз 300.4	Неврастения 300.5	Ипохондрический невроз 300.7
Тест оперативной памяти	Отклонение от среднего времени непосредственного повторения	1,8	2,7	2,3
	Отклонение от среднего времени оперативного повторения	2,5	1,7	3,3
Опыт с запоминанием	Отклонение от среднего времени запоминания	0,6	0,6	1,9
	Отклонение от среднего латентного времени	2,2	3,4	3,1
Ассоциативный эксперимент	Отклонение от среднего латентного периода всего опыта	2,6	3,2	3,2
	Разница отклонений латентных периодов между II и I половиной опыта	0,3	0,2	1,8
Отклонение от среднего числа решений в тесте по Крепелину		0,2	1,7	1,8

В тесте шифровки количество решений за первые 30 сек достоверным образом снижено.

В показателях, характеризующих стабильность возбудительного процесса (табл. 6) у больных депрессивным неврозом, отклонения от здоровых лиц, по сравнению с больными ипохондрическим неврозом, менее выражены. Достоверными оказались отклонения от времени непосредственного повторения и времени оперативного повторения в тесте оперативной памяти, отклонения от среднего латентного времени в опыте с запоминанием и отклонения латентных периодов ассоциативного эксперимента. В остальных функциональных показателях, характеризующих данный нервный процесс, у больных депрессивным неврозом достоверных нарушений не наблюдается.

Для больных неврастенией так же характерно снижение силы возбудительного процесса (табл. 5). Так, в тесте оперативной памяти наблюдается увеличение времени непосредственного и оперативного повторения. Достоверным образом уменьшается индекс оперативной памяти и увеличивается дефицит индекса памяти. Об ухудшении замыкательной деятельности второй сигнальной системы у больных неврастенией свидетельствуют и уменьшение индекса памяти, удлинение среднего времени запоминания и среднего латентного времени в опыте с запоминанием.

В ассоциативном эксперименте увеличивается латентный период всего опыта, но не имеется существенной разницы между латентными периодами II и I половины опыта. В тесте Крепелина у больных неврастенией достоверным образом снижено число решений, хотя по сравнению с больными с другими двумя формами невротозов это снижение и не столь выраженное. Разница в числе решений между II и I половиной опыта оказалось у больных неврастенией значительной. В корректурном тесте при неврастении отмечается достоверное удлинение времени решения задания. В функциональных показателях стабильности возбудительного процесса у больных неврастенией наблюдаются следующие закономерности: в тесте оперативной памяти достоверным образом увеличено отклонение от времени непосредственного повторения, в опыте с запоминанием увеличено отклонение от среднего латентного времени и в ассоциативном опыте увеличено отклонение латентных периодов.

б) Характеристика состояния внутреннего торможения у больных невротозами.

Общей чертой для исследованных больных является то, что ослабление внутреннего торможения, по сравнению с процессом возбуждения, выражено слабее (табл. 7).

Так, у больных ипохондрическим невротозом в опыте с запоминанием обнаруживается увеличение индекса неадекватных повторений. В ассоциативном эксперименте увеличено количество неадекватных и недостаточно качественных ответов. Эти данные свидетельствуют о том, что при ипохондрическом невротозе в первую очередь страдает дифференцированное торможение и точность мобилизаций старых словесных связей.

Для больных депрессивным невротозом характерным является увеличение ошибок в последовательности повторения слов в тесте оперативной памяти. В опыте с запоминанием имеется значительное повышение индекса неадекватных повторений. В функциональных показателях ассоциативного эксперимента наблюдается увеличение количества неадекватных и недостаточно качественных ответов. При сравнении этих показателей в II и I половине опыта обнаруживается, что во второй половине опыта количество неадекватных и недостаточно качественных ответов зна-

Таблица 7

Выраженность достоверности (по показателям t теста) отклонений в функциональных показателях внутреннего торможения у больных депрессивным неврозом, неврастения и ипохондрическим неврозом от показателей здоровых лиц

Методика исследования	Функциональный показатель нервной деятельности	Депрессивный невроз 300.4	Неврастения 300.5	Ипохондрический невроз 300.7
Тест оперативной памяти	Индекс непосредственных неадекватных повторений	0	0	0
	Индекс оперативных неадекватных повторений	0,4	0,3	0,5
	Ошибки в последовательности повторений слов	2,0	2,0	0,6
Индекс неадекватных повторений в опыте с запоминанием		3,1	1,3	2,8
Ассоциативный эксперимент	Количество неадекватных ответов всего опыта	2,6	1,8	2,4
	Количество ответов недостаточного качества всего опыта	3,3	2,2	2,4
	Разница в количестве неадекватных ответов между II и I половиной опыта	2,3	1,6	0,1
	Разница в количестве ответов недостаточного качества между II и I половиной опыта	1,9	2,8	0,4
Количество ошибок в тесте сложения по Крепелину		0,4	0,3	0,5
Количество ошибок в корректурном тесте		2,0	0,6	0,4
Количество ошибок в тесте шифровки		0,2	0,2	0,2

чительно возрастает. Увеличение ошибок в корректурном тесте у больных депрессивным неврозом оказывается так же статистически достоверным.

При неврастении обнаруживаются достоверные отклонения в двух показателях: увеличено количество ошибок в последовательности повторений слов в тесте оперативной памяти и количество ответов недостаточного качества, особенно во второй поло-

вине ассоциативного эксперимента. Для больных неврастений, таким образом, характерно, что страдает точность репродукции новых словесных связей и точность мобилизации старых словесных связей. При этом эти нарушения можно было выявить лишь при применении дополнительных, более чувствительных методик: регистрации правильности в последовательности повтора слов в тесте оперативной памяти и регистрацией недостаточно качественных ответов в ассоциативном эксперименте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-нейрофизиологический анализ исследованных больных в сопоставлении с литературными данными позволяет сделать некоторые общие заключения.

Невроз как самостоятельная нозологическая единица психогенных заболеваний характеризуется динамическими изменениями невротических, функциональных расстройств и нарушений высшей нервной деятельности (13, 27).

Основные симптомы неврозов возникают и фиксируются по условно-рефлекторному механизму. Иногда по механизму укороченных условных рефлексов (14, 15). При этом, хотя психотравма и является облигатным и ключевым компонентом в возникновении невроза, внешнее воздействие становится болезнеобуславливающим психотравмирующим фактором в констелляции с конкретной личностью, с особенностями его гено- и фенотипа. (14, 15, 16) Клинический анализ исследованных больных позволяет заключить: несмотря на то что в образовании невроза конституциональные особенности личности играли определённую роль, их выраженность не даёт основания к утверждению, что эти больные являются психопатическими или даже акцентрированными личностями, как и больные с выраженными соматическими отклонениями от нормы. На основе клинического материала нам представляется необходимым рассматривать невроз не только в статистических формах, но и в ряду динамических вариантов (психогенная реакция→невроз→психогенное развитие) психогенных заболеваний, где могут встречаться переходные формы, что причиняет дополнительные трудности в разграничении «чистых», или классических форм неврозов (29, 31).

В определении формы невроза необходимо в равной мере учитывать этиологические, патогенетические и клинические особенности. В этиопатогенезе неврозов участвуют и тесно взаимосвязаны социальные, психологические и биологические механизмы (4, 5, 34). За последние десятилетия произошли существенные изменения в социальных, психологических, общественных, экономических, бытовых и т. п. условиях, в связи с чем измени-

лись и факторы, приводящие к психогенным нарушениям ВНД и организма в целом (9, 34). С другой стороны, появляются и новые формы адаптации человека к указанным изменениям (10, 21). Все это, несомненно, изменяет клиническую картину неврозов и еще раз подчеркивает правоту высказывания В. А. Гиляровского, что каждая страна, каждая эпоха имеет свою психиатрию и особенно неврозы (3).

На основании анализа полученных данных с целью выявления специфических признаков ипохондрического невроза можно сказать следующее.

При возникновении ипохондрического невроза основными этиологическими факторами являются проблемы, связанные с состоянием здоровья больного или его близких. Начало заболевания чаще всего острое. В клинической картине преобладают ипохондрия, симптомы тревоги и страха. Для больных ипохондрическим неврозом характерны сверхценные мысли страха и сильно выраженные опасения о своем состоянии здоровья. У них практически отсутствовали суицидальные мысли.

В исследованиях ВНД больных ипохондрическим неврозом выявились значительные нарушения силы возбуждательного процесса. Из 16 показателей, характеризующих силу возбуждательного процесса, достоверные нарушения наблюдались в 11 показателях. Наиболее выраженные нарушения наблюдались в объеме и скорости репродукции новых словесных связей, в деятельности старых, установленных в течение жизни автоматизированных связей второй сигнальной системы. Значительные нарушения обнаружались и в стабильности возбуждательного процесса. В функциональных показателях внутреннего торможения обнаружены нарушения в точности образования новых словесных связей и точности мобилизации старых словесных связей.

Для депрессивного невроза основными этиологическими факторами явились различные семейные неполадки и конфликты, затрагивающие основные установки жизни больного. Начало депрессивного невроза подострое. В клинической картине преобладают симптомы депрессивного ряда. Значительно чаще у больных депрессивным неврозом выявлялись суицидальные тенденции. Страх и тревога были чаще беспредметного, неопределенного характера, а не связаны с какими-либо конкретными обстоятельствами. Характерными были и различные соматические жалобы, ипохондрия с мучительными сенестопатическими явлениями, различного содержания фобии.

Исследования ВНД выявили значительные нарушения в объеме и скорости репродукции новых словесных связей и скорости мобилизации старых и автоматизированных словесных связей второй сигнальной системы. В отличие от больных ипохондрическим неврозом у больных депрессивным неврозом обнаруживаются и нарушения во взаимодействии сигнальных систем.

Нарушения стабильности возбудительного процесса у больных депрессивным неврозом выражены в меньшей степени, чем у больных ипохондрическим неврозом. Самые существенные и характерные нарушения для больных депрессивным неврозом выявлены в механизмах внутреннего торможения. При депрессивном неврозе страдает точность репродукции новых словесных связей, дифференцированное торможение, точность мобилизации старых словесных связей и точность взаимодействия сигнальных систем.

Для больных неврастениями не характерно преобладание каких-либо одних этиологических факторов. Типичными были полиэтиологические случаи, одновременное сочетание нескольких причинных факторов с дополнительными истощающими условиями. Начало заболевания в большинстве случаев затяжное, клинически неотчетливое.

В клинической картине преобладали полиморфные симптомы. Тревога и страхи не имели той яркости, как при ипохондрическом неврозе, даже в гиперстенической фазе неврастения. Характерными были различные навязчивые явления, психическая и физическая астения, нарушения сна, эмоциональная и вегетативная лабильность.

В изучении ВНД у больных неврастениями выявлено в первую очередь снижение силы возбудительного процесса. Достоверным образом нарушены объем и скорость образования новых словесных связей и взаимодействие сигнальных систем. Нарушения деятельности старых, установленных в течение жизни словесных связей второй сигнальной системы у больных неврастениями менее отчетливые по сравнению с больными двумя другими формами неврозов. Значительно менее выражены и нарушения стабильности возбудительного процесса. В механизмах внутреннего торможения у больных неврастениями страдает в первую очередь точность репродукции новых словесных связей и точность мобилизации старых словесных связей. При этом эти нарушения можно было выявить лишь при применении более чувствительных методов.

Таким образом, можно заключить, что каждая из форм неврозов — неврастения, ипохондрический и депрессивный неврозы имеют существенные различия в преморбидных особенностях личности больного, в этиопатогенезе, в развитии, в клинической и нейрофизиологической характеристике и всего заболевания в целом, что дает основания решить положительно вопрос об их выделении в отдельную нозологическую единицу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васар Х. Р., Линдпере Э. Э. *Мат. XIII конф. невропат., нейрохир. и психиатр. Эст. ССР, Тарту, 1973, 146.*
2. Вейн А. М., Соловьева А. Д. *Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция. М., «Наука», 1974, 194—200.*
3. Гиляровский В. А. В сб.: *Избранные труды. М., «Наука», 1973, 275—291.*
4. Десятников В. Ф. *Журн. невропат. и психиатр., 1974, т. 74, в. 11, 1685—1688.*
5. Жариков Н. М. *Научно-техническая революция и медицина, 1973, 151—163.*
6. Иванов Н. В. *Проблемы судебной психиатрии. Вып. 20, М., 1971. 36—47.*
7. Иванов-Смоленский А. Г. *Очерки нейродинамической психиатрии. М., «Медицина», 1974, 475.*
8. Карандашева Э. А. *Фобический синдром при неврозах. Автореф. канд. мед. наук, Л., 1975.*
9. Карвасарски Б. Д. *Неврозы. М., «Медицина», 1980, 448.*
10. Каргаполов Ю. А. *Эмоции и воображения. М., «Медицина», 1975, 140—142.*
11. Ковалева З. Я. *О патофизиологических механизмах и динамики фобии под влиянием терапии. М., Автореф. докт. дисс., 1974.*
12. Ковалев В. В. *Журн. невропат. и психиатр., 1962, т. 62, в. 5, 716—722.*
15. Липгарт П. К. *Клинико-патофизиологическая характеристика явлений на Харьков, 1974, 43—47.*
14. Лакосина Н. Д. *Клинические варианты невротического развития. М., «Медицина», 1970, 222.*
15. Липгарт П. К. *Клинико-патофизиологическая характеристика явлений навязчивости. Автореф. докт. дисс. Харьков, 1970.*
16. Мехилане Л. С. *Актуальные проблемы развития психиатрической и наркологической помощи в Эст. ССР. Таллин, 1978, 119—122.*
17. Мехилане Л. С. *Там же, 52—54.*
18. Мягер В. К. *Диэнцефальные нарушения в клинике неврозов и пограничных состояний. Л. Автореф. докт. дисс. 1971.*
19. Мясищев В. Н. *Личность и неврозы. Л., Изд-во ЛГУ, 426.*
20. Обухов Г. А. *Закономерности возникновения и течения ипохондрических синдромов в пограничной психиатрии. М., Автореф. докт. дисс. 1972.*
21. Пашенков С. О. *Ипохондрия. Ташкент, «Медицина», 1971, 210.*
22. Саарма М. М., Саарма Ю. М., Васар Х. Р., Педакмяэ К. Р. — В сб.: *Актуальные проблемы развития психиатр. и наркологической помощи в Эст. ССР, Таллин, 1978, 97—100.*
23. Саарма Ю. М. *Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, 1970, 176.*
24. Саарма Ю. М. *Тезисы совещания по актуальным проблемам нейропсихофармакологии. Тарту, 1980, 47—49.*
25. Саарма Ю. М. *Об эпидемиологии психических заболеваний в трех районах Эст. ССР. В сб. Материалы XIII конф. невропат. и психиатр. Эст. ССР, Тарту, 1978, 134—136.*
26. Свядош А. М. *Неврозы и их лечение. Л., «Медицина», 1971, 356.*
27. Ушаков Г. К. *Пограничные нервно-психические расстройства, М., «Медицина», 1978, 40.*
28. Фелинская Н. И. *Журн. невропат. и психиатр., 1976, т. 76, В., 87—890.*
29. Bergman, B. *Kombiniert abnorme Wesenzüge in neurotischen Reaktionen, Berlin, 1961, 87.*
30. Höck, K. *«Intergehirn». Intern. Symp., Berlin, 4975, 1—5.*
31. Höck, K., Szewczyk, H., Wendt, H., *Neurosen. Berlin, 1972, 237.*
32. König, W., *Psychit. Neurol. med. Psychol. Leipzig, 25,5, 301—308.*
33. Seidel, K., Kulawik, H. *«Intergehirn», Intern. Symp., Berlin, 1975, 5—10.*
34. Selye, H. A. *Scientist., 1975, 61, No 6, 692—699.*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ БОЛЬНЫХ

А. М. Адамсоо

Кафедра психиатрии Тартуского государственного университета

В последние десятилетия среди психически больных наблюдается увеличение частоты депрессивных состояний. Так, среди больных, госпитализированных в Тартускую республиканскую клиническую психоневрологическую больницу в течение 20 лет (с 1947 по 1968 гг.), удельный вес депрессивных больных увеличился вдвое (7). При этом клинические проявления депрессий стали сложнее и разнообразнее. Из этого вытекает необходимость совершенствовать лечение депрессивных больных, искать клинически обоснованные, наиболее адекватные дифференцированные способы лечения разных депрессивных состояний. В поиске таких методов можно отметить успех применения антидепрессантов путем внутривенных инфузий. Первым из антидепрессантов был внутривенно применен анафранил (5), причем терапевтическая эффективность при этом сравнивалась с ЭСТ. Данных о применении капельных инфузий других антидепрессантов, кроме тразодона (6, 8), в литературе до последнего времени встречалось мало. Поэтому возник вопрос об эффективности внутривенных инфузий и других антидепрессивных препаратов, встала задача выяснить дифференцированные показания к применению этого метода лечения и определить различия в действии антидепрессантов при их пероральном и внутривенном введении.

С этой целью в лаборатории психофармакологии ТГУ на базе Тартуской республиканской клинической больницы с 1974 года были начаты исследования действия внутривенных инфузий антидепрессантов.

Первой специальной работой в этой области было сравнительное исследование инфузионного применения трех препаратов с антидепрессивным действием: мелипрамина, анафранила и тразодона (4).

Препараты вводились путем капельной инфузии 250 мл 5 %-го раствора глюкозы с разовыми дозами мелипрамина и анафранила по 50 мг, тразодона 100 мг за инфузионный сеанс. Скорость инфузий была около 80 капель в минуту, продолжительность сеанса около 45—60 минут. Лечебные сеансы проводились раз в день, ежедневно. В первоначальном исследовании проводилось лишь 5 инфузий на курс лечения.

Было проведено 30 лечебных курсов, по 10 курсов лечения с каждым отдельным препаратом: мелипрамином, анафранилом и тразодоном. Исследование проводилось по двойной слепой методике: ни лечащий врач, ни больные не знали, какое именно антидепрессивное средство было добавлено в раствор для инфузии.

Данные клинико-психопатологического исследования симптоматики больных регистрировались при помощи оценочных шкал Гамильтона, АМП, БПРС, Тартуской общей и клинической. Кортикальные функции исследовались при помощи Тартуской батареи психометрических тестов, регистрировались основные вегетативные функции.

По результатам этого исследования выяснилось, что при помощи курса инфузий мелипраминам был достигнут хороший эффект у 50% больных. В группе больных, лечившихся тразодоном, хороший результат был получен в 60% случаев. Внутривенными инфузиями анафранила хороший эффект был достигнут у 70% больных.

Наиболее благоприятные результаты в этом исследовании при инфузии примененных антидепрессантов были получены у больных с эндогенной депрессией. Хуже реагировали больные с органическими и шизофреническими депрессиями. Инфузии анафранила были более эффективными при заторможенной депрессии, а тразодон оказался эффективным и при депрессии с эмоциональным напряжением.

Антидепрессивные инфузионные процедуры переносились хорошо. Побочным явлением оказалась часто встречающаяся сонливость по окончании инфузионного сеанса, которая в то же время являлась и благоприятным прогностическим критерием. Прервать курс лечения пришлось только у одной больной с шизофренической депрессией в связи с обострением бредовой симптоматики.

Результаты первого предварительного исследования, несмотря на применение малых доз и коротких лечебных курсов, стимулировали дальнейшие исследования в этом направлении.

Продолжением исследований была проведенная в 1975—1976 гг. работа с целью уточнения действия капельных инфузий тразодона при депрессиях различного происхождения, при разной давности заболевания и у больных разного возраста, а также для выяснения влияния дозировки и длительности лечения на терапевтическую эффективность (1).

Больным с депрессивными состояниями было проведено 23 курса внутривенного вливания тразодона. Инфузии проводились до 15 раз на курс лечения в дозе от 50 до 150 мг тразодона на каждый сеанс лечения. Лечебные сеансы проводились один раз в день ежедневно. Клиническое состояние больных оценивалось до начала и по окончании курса инфузий при помощи таких же методик, как и в первом исследовании.

Улучшение было достигнуто в 74% случаях, в том числе у 40% больных наблюдалось значительное улучшение.

Наиболее благоприятные результаты при инфузиях тразодона по данным этого исследования были получены у больных с эндогенными и психогенными депрессиями. Депрессии без заторможенности реагировали на лечение лучше депрессий с заторможенностью. Большой терапевтический эффект был достигнут у больных с длительностью заболевания менее 5 лет.

В последующем число исследованных депрессивных больных, лечившихся внутривенными инфузиями, было доведено в сумме до 50, и оказалось возможным обобщить все данные (9). Характеристика лечившихся больных приведена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных, лечившихся внутривенными инфузиями тразодона

Пол (число больных)	
женщины	37
мужчины	13
всего	50
Возраст (годы)	
диапазон	19—69
средний	49,2
Продолжительность заболевания (годы)	
диапазон	0,08—34
средний	7,6
Тип депрессии (число больных)	
эндогенная	35
психогенная	12
органическая	3
Вариант депрессивного синдрома (число больных)	
тревожная	25
заторможенная	15
ипохондрическая	6
параноидная	4

Общая эффективность лечения была определена при помощи Тартуской общей шкалы (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

**Общая эффективность лечения внутривенными
инфузиями тразодона**

Эффективность	Число больных	%
Очень хорошая	9	18
Хорошая	4	8
Умеренная	15	30
Минимальная	10	20
Без эффекта	12	24
Всего	50	100

Таким образом, улучшение состояния было достигнуто у 56 % больных, в том числе умеренный эффект у 30 %, хороший и очень хороший — у 26 % больных. К концу лечения средние величины показателей оценочных шкал, по сравнению со средними показателями до начала лечения, снизились на 63 % (Тартуская общая шкала), 66% (шкала Гамильтона), 61% (АМП), 76% (БПРС), 66% (Тартуская клиническая шкала). Снижение показателей всех шкал было статистически достоверным.

Зависимость эффективности лечения от нозологической и синдромологической принадлежности депрессий приведена в таблице 3.

Лучшие результаты были достигнуты при лечении психогенных депрессий и при тревожно-депрессивных состояниях. При сравнении эффективности лечения депрессий в рамках инволюционной меланхолии, маниакально-депрессивного психоза и шизофрении, выяснилось, что лучшими оказались результаты лечения депрессии при маниакально-депрессивном психозе. Выяснилось, что малое число инфузионных сеансов (меньше 10) и низкая общая доза тразодона (ниже 1 грамма) не обеспечивают хорошего лечебного эффекта.

Внутривенные инфузии тразодона переносились больными хорошо. Только у одной больной после третьего инфузионного сеанса лечение было прекращено из-за тошноты и рвоты (больная не вошла в исследованный контингент). Незначительные побочные явления наблюдались у 15 больных из 50. Чаще всего наблюдались сонливость и слабость (у 6 больных), легкая тошнота (у 2 больных), кроме того в отдельности у разных больных — легкие головные боли, умеренное повышение кровяного давления и температуры. Эти побочные явления мы не считали показателями для прекращения лечения.

В ходе проведения вышеописанных исследований в Тартуской психиатрической клинике был накоплен опыт применения анти-

депрессивных инфузий, и начиная с 1977 г. введение антидепрессантов путем внутривенных инфузий вошло в повседневную клиническую практику в комплексе лечения депрессивных больных.

К концу 1979 г. в Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице внутривенные инфузии мелипрамина были применены в лечении 174 больных, в том числе 115 женщин и 59 мужчин. Чаще всего инфузии мелипрамина применялись для лечения депрессий в рамках аффективных психозов (50 больных) и депрессий невротического круга (48 больных), у 33 больных депрессия была связана с патологией личности (психопатии, развитие личности с депрессивными и ипохондрическими включениями), у 30 лечившихся больных имелась шизофреническая депрессия, а у 13 — органическая. Курсы лечения чаще всего состояли из 10—15 инфузионных сеансов, реже свыше 20 и менее 10 сеансов. Разовые дозы мелипрамина обычно колебались в пределах 75—150 мг.

Клинические наблюдения показали, что инфузионное применение мелипрамина особенно показано при глубоких и при тяжелых депрессиях (сюда относится и депрессивное развитие личности). Успеха можно достичь как при заторможенных, так и при тревожных депрессивных состояниях при условии дифференцированной дозировки мелипрамина. При заторможенных депрессиях иногда эффективными оказываются курсы лечения дозами уже начиная с 50 мг мелипрамина, при ипохондрических и при тревожно-депрессивных состояниях необходимы более высокие дозы. Лечение поддаются также ипохондрические депрессии, резистентные в отношении других лечебных воздействий. Дозу мелипрамина желательно повышать постепенно во избежание возможных нежелательных побочных явлений. Лечебный эффект появляется чаще после 4—5 вливаний мелипрамина, при отсутствии к этому времени ослабления депрессии положительного результата можно ожидать еще до 10 лечебного сеанса. Хорошим прогностическим признаком является сонливость к концу инфузионной процедуры. Неблагоприятным прогностическим признаком можно считать углубление тревоги. Стойких ремиссий после курса мелипрамином помогают достичь психостимуляторы (например, ноотропил). При наличии тревожного компонента в картине депрессии курс лечения, как правило, начинается с применения транквилизаторов, а затем следует антидепрессивное лечение.

Особенностью внутривенного инфузионного применения мелипрамина по сравнению с пероральным является быстрота наступления антидепрессивного эффекта. Повышение настроения наблюдается часто уже после 4—5 внутривенных влияний, тогда как при пероральном введении для этого требуется иногда до двух недель. Наш опыт показал, что при применении внутривенных инфузий положительного терапевтического эффекта можно

достичь у некоторых больных с затяжными депрессиями, у кого длительное пероральное применение мелипрамина оказалось безуспешным. Причины этих особенностей инфузионного применения мелипрамина, по сравнению с пероральным, в настоящее время не совсем известны. По-видимому, определенную роль играют фармакокинетические особенности обмена мелипрамина (проход мимо порталльной системы кровообращения), относительно быстрое повышение концентрации в крови и др. При специальном исследовании кортикальной деятельности 10 депрессивных больных невротами, 10 больных инволюционной меланхолией и 10 больных шизофренией во время лечения мелипрамином инфузионным методом выяснилось, что у больных шизофренией и у больных с депрессивно-ипохондрическим синдромом на фоне повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы больше усиливается возбудительный процесс, а при заторможенной депрессии — внутреннее торможение (3).

Для достижения высокой терапевтической эффективности применения внутривенного вливания антидепрессантов немаловажное значение имеют и психотерапевтические возможности этого метода. Сюда относятся положительное психогенное воздействие на больного инфузионной процедуры и возможность интенсивной психотерапии врача в связи с повышенной внушаемостью пациента во время процедуры.

Наиболее частыми побочными явлениями при внутривенных вливаниях мелипрамина являются легкие и умеренные расстройства сердечно-сосудистой системы в виде тахикардии и экстрасистолы. В психике больных может встречаться обострение тревожного компонента депрессии или бредовой симптоматики при шизофренической депрессии. В связи с возможностью повышения кровяного давления инфузионное применение мелипрамина требует осторожности при лабильном кровяном давлении больного. Нежелательные побочные явления при применении транквилизаторов появляются реже.

Успехи инфузионного метода применения антидепрессантов привели к его внедрению в терапевтический комплекс лечения депрессивных больных в Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице. Метод можно рекомендовать для широкого применения и в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамсоо А. М. Опыт применения внутривенных инфузий тразодона в лечении депрессивных больных. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, 3—4.
2. Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. М., 1974.
3. Васар В. Э. Клиническое и нейрофизиологическое изучение имипрамина при внутривенном введении у депрессивных больных. Конкурсная работа. Тарту, 1979.

4. Саарма Ю. М., Аадамсоо А. М. Сравнительное исследование применения антидепрессантов путем капельной инфузии. — В кн.: Вопросы фармакологии нейротропных средств. Рига, 1974, 98—99.
5. Becker, A. L. A new adjunct to the treatment and management of depression — intravenous infusion of chlorimipramine. — *Psychiat. Quart.*, 1971, 45, 7, 168—170.
6. Dionisio, A., De Gregorio, M. New experimental data on Trazodone by i.v. infusion in depressive states. — In.: *Trazodone Symposium*, July 2, 1975, Prague.
7. Jänes, V., Aadamsoo, A. Depressiivse sündroomiga haigete hospitaliseerimisest. — «Nõukogude Eesti Tervishoid», 1970, 1, 16—19.
8. Pariente, F. Clinical effect of intravenous Trazodone administration in severe depression. — In.: Ban T. A. and Silvestrini B. (ed.): *Trazodone*, Karger, 1974, 176—181.
9. Saarma, J., Aadamsoo, A. Intravenous infusions of trazodone in the treatment of depressed patients. — In.: *Depression and the Role of Trazodone in Antidepressant Therapy*, Roma, 1978, 95—99.

О БИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОРЕГУЛЯТИВНЫХ МЕХАНИЗМАХ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ

Х. Я. Вярэ

Кафедра психиатрии Тартуского государственного университета

Вопрос о патофизиологической, в том числе биохимической сущности алкогольного абстинентного синдрома (ААС) остается центральным. Огромное количество рекомендуемых препаратов для купирования ААС говорит об отсутствии эффективных лекарственных препаратов. При выявлении механизмов зависимости от алкоголя мы исходили из того соображения, что связанными физической зависимостью являются те нарушенные функции, которые улучшаются под воздействием однократной дозы алкоголя. Под влиянием алкоголя (2 мл 40% алкоголя/кг) у больных алкоголизмом по сравнению с исходной величиной наблюдалось достоверное улучшение следующих нарушенных функций.

Во-первых, у больных алкоголизмом прием алкоголя стимулирует энергетический обмен и обуславливает увеличение выделения углекислого газа. Это обстоятельство, вероятно, является одной из причин улучшения самочувствия и представляет звено физической зависимости (2).

Во-вторых, у больных алкоголизмом оказался уменьшенным амплитудно-частотный показатель (АЧП), а отношение основной волны и инцизуры реоэнцефалограммы — увеличенным, что свидетельствует об уменьшении сосудистого тонуса и пульсового кровенаполнения сосудов головного мозга. Под воздействием однократного приема алкоголя улучшалось пульсовое кровенаполнение мозговых сосудов у алкоголиков тем меньше, чем длительнее был стаж злоупотребления алкоголем ($r = -0,36$). Следовательно, это расстройство углубляется в зависимости от стажа злоупотребления алкоголем и является одним из проявлений физической зависимости от алкоголя.

В-третьих, сниженное у больных алкоголизмом содержание сывороточных белков и альбуминов под воздействием алкоголя еще более уменьшается начиная с 1-го часа после приема

алкоголя. В корреляции с увеличением белков у алкоголиков увеличивается латентный период ($r = -0,41$) и его колебание ($r = -0,42$) в ассоциативном эксперименте (АЭ). Улучшение возбудительных процессов в ассоциативных связях под влиянием алкоголя является единственным положительным отклонением в кортикальных функциях. Содержание сывороточных белков и альбуминов находится в обратной зависимости к возрасту. В корреляции с интенсивностью злоупотребления алкоголем ($r = +0,53$) и с возрастом происходит развитие ААС.

Выяснение изменения нейрорегуляции при помощи психотропных средств с известным и избирательным фармакологическим действием кажется нам перспективным. При изучении этих механизмов нами проводилось исследование при помощи комплекса методик, выработанных на кафедре психиатрии ТГУ (4).

Холинергическая система при алкоголизме. Известно, что активность холинергической системы повышается при морфинном абстинентном синдроме, и для купирования его назначают центральные холинолитики. При ААС роль холинергической системы является неясной. Установлено, что М-холинолитики, а также α -адреноблокаторы подавляют агрессивность (8). Можно предположить, что агрессивное поведение в состоянии похмелья является симптомом, вызываемым усилением холинергических процессов, и применение холинолитиков может оказаться полезным при купировании ААС.

По нашим данным (1), однократный прием центрального М-холинолитика метамизила в дозе 2,5 мг у алкоголиков вызывает ухудшение индекса памяти в опыте запоминания (03) и сокращение времени проведения корректурного теста. Наблюдались следующие изменения поведения и самочувствия: эйфория с проявлениями атаксии, дизартрии и амнезии. Поведение больных алкоголизмом при подавленной активности центральных М-холинергических структур имеет большое сходство с амнестическими формами опьянения, наблюдаемыми при хроническом алкоголизме. Курс лечения метамизилом является эффективным для устранения вегетативных расстройств, но на кортикальные нарушения он действия не оказывает.

Катехоламиновая система при алкоголизме. Предполагается, что острая интоксикация обусловлена активацией катехоламиновой системы нервной системы. Скугаревская Е. И. (5) наблюдала повышение содержания адреналина, норадреналина, дофамина в моче при сниженном содержании серотонина крови и его метаболитов в моче в первые сутки лишения алкоголя. Она объясняет патогенез ААС катехоламиновой гипотезой аффективных расстройств. Однако экспериментальные данные некоторых авторов (11) не подтверждают вышеназванной гипотезы.

Стимуляция моноаминергических структур ингибитором

МАО — трансамином — вызвала достоверное укорочение латентного периода и его колебания АЭ. Известно, что блокада МАО ингибиторами вызывает повышение уровня моноаминов в тех отделах мозга, где они являются нейромедиаторами. На основании наших данных ослабление возбудительных процессов в ассоциативных связях обусловлено ослаблением моноаминергических процессов.

Нами было исследовано действие блокатора синтеза катехоламинов — дисульфирама — как на функцию сердечно-сосудистой системы, так и на кортикальные функции. Наши результаты исследования (12) во время дисульфирамо-алкогольной реакции (ДАР) показали активацию адренергических структур: укорочение сердечного цикла, повышение артериального давления крови. Данные фазового анализа сердечной деятельности показали развитие синдрома гипердинамики миокарда и гиперкинетической перегрузки сердца во время ДАР, достигающего явного нарушения функции миокарда на втором часу после провокации. Изменение реоэнцефалограммы во фронто- и мастоидальном отведении свидетельствует о падении артериального тонуса и увеличении пульсаторного кровенаполнения сосудов головного мозга. Можно допустить, что провокация ДАР приводит к быстрому истощению компенсаторных механизмов сердца.

Сравнение отклонений сердечно-сосудистой функции во время провокации с теми же данными во время острой интоксикации алкоголем выявило, что эти изменения оказались сходными, но более интенсивными. Вероятно, периферический адреномиметический эффект во время ДАР связан не со свойствами алкоголя, а с его метаболитами — альдегидами. Ингибирующее действие дисульфирама на ферменты окисления алкоголя обуславливает увеличение содержания альдегидов, что приводит к углублению расстройств гемодинамики.

После ДАР наблюдалось укорочение времени теста кратковременной памяти КрП и латентного периода АЭ, но результаты запоминания ухудшались. На первой неделе лечения дисульфирамом (суточная доза 0,5—0,75 г.) наблюдалось дальнейшее ухудшение индекса памяти 03; укорочение колебаний латентного периода АЭ и времени КрП. Количество неадекватных ответов в АЭ уменьшилось. В ходе курса (в течение 30 дней) лечения дисульфирамом достоверно улучшились возбудительные процессы кортикальной деятельности при одновременном углублении нарушений функции запоминания. Нарушения внутреннего торможения в исследованных кортикальных функциях сохранились.

Согласно литературным данным (10), вызванная амфетамином стимуляция катехоламиновой системы обладает активирующим действием на результаты запоминания и на функцию памяти, эффект, который не наблюдался ни при острой интокси-

кации алкоголем, ни под влиянием дисульфирама. Наши данные свидетельствуют о том, что при опьянении наблюдаемые изменения не имеют явного сходства с активацией центральных катехоламинергических процессов. Действительно, наблюдаемое во время острой интоксикации развитие гипердинамического синдрома миокарда, гипервентиляция указывают на активацию периферических адренергических структур. Активация вышеназванных функций происходит через β -адренергические структуры. Некоторые авторы (10) предполагают, что активация β -адренергической системы обладает ингибирующим действием на поведение и на функцию памяти. Из наших и литературных данных вытекает, что в механизмах расстройства памяти у алкоголиков при острой интоксикации алкоголем могут участвовать как подавление центральной М-холинергической системы, так и стимуляция β -адренергической системы.

Активация моноаминергических процессов во время опьянения ведет к быстрому катаболизму моноаминов, вследствие чего увеличивается экскреция метаболитов катехоламинов, на что указывают литературные данные (5). Вещества адреналинового ряда и продукты их распада приводят в свою очередь к усилению эффекта парасимпатического медиатора (3). Подавление центральных М-холинергических систем тормозит выброс АКТГ и этот механизм предохраняет гипофизарную систему от развития истощения (9). По-видимому, развитие блокады М-холинергических структур под влиянием больших доз алкоголя обладает предохранительным характером и обуславливает проявление амнестических форм опьянения у больных алкоголизмом. Приведенные данные показывают, что при повторном воздействии алкоголя происходит чередование активации адренергических и холинергических механизмов.

Дофаминергическая система при алкоголизме. Апоморфин является агонистом дофамина, усиливающим активность последнего в постсинаптической мембране. Выявилось, что под действием апоморфина достоверно увеличивается количество неадекватных ответов ОЗ у алкоголиков. Следовательно, стимуляция активности дофамина в постсинаптической мембране вызывает ослабление внутреннего торможения в функции запоминания.

Применение предшественника дофамина (Л-дофа) вызывало укорочение колебаний латентного периода АЭ и существенное удлинение времени КрП. Действие Л-дофа на функцию кратковременной памяти оказалось неожиданным, в литературе подобных данных мы не нашли. По-видимому, повышенный синтез дофамина может оказать отрицательное влияние на возбудительные процессы КрП.

Данные корреляционного анализа показали, что время проведения опыта КрП тем длиннее, чем интенсивнее было

злоупотребление алкоголем ($r+0,47$). Следовательно, чем сильнее выражается влечение к алкоголю, тем более длинным является этот кортикальный показатель. После приема алкоголя удлинение этого показателя прямо коррелирует также с тяжестью перенесенной травмы головного мозга ($r+0,53$) и с содержанием альфа-2-глобулинов в сыворотке крови ($r+0,59$). Выявление вышеназванных связей указывает на то, что повышение содержания альфа-2-глобулинов и ухудшение функции КрП связаны с механизмами секундарной зависимости. Учитывая, что апоморфин не оказывает влияния на функцию КрП, можно предположить, что механизмы зависимости связаны не с передачей дофаминергических импульсов, а с механизмами синтеза дофамина.

Следующие наши и литературные данные подтверждают гипотезу участия дофаминергической системы в механизмах зависимости от алкоголя. Во-первых, клинические наблюдения некоторых авторов (6) указывают на то, что сеанс апоморфина обостряет симптоматику ААС и влечение к алкоголю. По нашим данным, применение Л-дофа вызывало существенное увеличение времени КрП, показатель которой растёт в корреляции с интенсивностью злоупотребления алкоголем. По-видимому, дофаминергический эффект обуславливает обострение зависимости от алкоголя.

Во-вторых, известно, что нейролептики являются дофаминергическими антагонистами. Вероятно, на этом основывается действие нейролептиков — снижать влечение к алкоголю. Наш клинический опыт показывает, что у одной трети больных, получивших лечение дисульфирамом или апоморфином, наблюдалось нарушение режима в ходе лечения или сразу после лечения. Среди больных, получивших лечение нейролептиками, нарушение режима наблюдалось в два раза реже.

В-третьих, апоморфин (агонист дофамина) обладает рвотным действием. Известно, что в начальной стадии алкоголизма угасает рвотный рефлекс при передозировке алкоголя. Следовательно, в начальной стадии алкоголизма с угасанием рвотного рефлекса подавляется дофаминергическая активность в этих механизмах. Появление рвоты в комплексе ААС во второй стадии алкоголизма указывает на активацию дофаминергической системы.

Из вышесказанного вытекает, что эффект купирования ААС можно ожидать от антагонистов дофамина. Сотрудниками кафедры фармакологии ТГУ установлено, что альфа-адреноблокатор — дигидроэрготамин — активнее антагонизировал эффекту дофамина, чем норадреналина (7). На основании этих свойств нами применялся дигидроэрготамин (ДГЭ) для купирования симптомов ААС у больных алкоголизмом.

Лечение проводилось 15 больным в дозах 2 мг в день, продол-

жительность лечения составила 14 дней. Начиная с первых дней исчезали симптомы утренней тошноты и рвоты, профузного пота и нарушения сна. Больные засыпали без применения снотворных, исчезали явления беспокойства и раздражительности. Влияние препарата оказывалось тем эффективнее, чем длительнее был период запоя перед лечением и чем выраженнее были эти симптомы. Под влиянием курса лечения ДГЭ наблюдалось достоверное увеличение неадекватных ответов в ОЗ и укорочение времени опыта КрП.

Таким образом, α -адреноблокатор и антагонист дофамина — дигидроэрготамин — является эффективным средством купирования основных симптомов ААС. Параллельно с угасанием симптомов физической зависимости восстанавливается функция кратковременной памяти. Эти факты служат доказательством того, что в механизмах физической зависимости может участвовать повышенная активность дофаминергической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вярэ Х. Я. Проблемы алкоголизма. М., 1970, с. 37—39.
2. Вярэ Х. Я. Об измененной реактивности и взаимосвязях психических и соматических расстройств при алкоголизме. Автореф. докт. дисс. Тарту, 1975.
3. Петков А. А., Лекарство, организм, фармакологический эффект. София, 1974.
4. Саарма Ю. М. Кортикальная динамика и лечение больных шизофренией. Таллин, 1970.
5. Скугаревская Е. И. Проблемы алкоголизма. М., 1970, с. 155—159.
6. Удинцева-Попова Н. В. Тезисы докл. объединенной сессии. Пермь, 1959, с. 50—51.
7. Юриссон С. М. Тезисы III Республ. совещ. по актуальным проблемам нейро-психофармакологии. Тарту, 1980, с. 58—60.
8. Allikmets, L. *Medical Biology*, 1974, 52, 19—30.
9. Anichkov, S. V. a. Ryshenkov, V. F. *Hormones and Brain Function*, Budapest, 1973, 243—251.
10. Gorelick, D. in: *Catecholamine and Behavior. Neuropharmacology*. Ed. A. J. Friedhoff, Plenum Press, New-York, 1975, 1—30.
11. Moses, S. a. Robins, E. *Psychopharm. Commun.* 1975, 1(3), 327.
12. Sibul, H., Väre, H. *Nõukogude Eesti Tervishoid*, 1977, 4, 294—297.

НЕКОТОРЫЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

В. Х. Янес

Таллинская республиканская психоневрологическая больница

Способность адаптироваться в социальной среде является одним из важнейших критериев психического здоровья человека. Комитет экспертов Всемирной Организации Здравоохранения по вопросам психического здоровья отметил в 1951 г., что «... психическое здоровье подразумевает способность индивидуума создавать гармонические отношения с другими людьми и участвовать в конструктивных изменениях окружающей его социальной и физической среды» (6).

Психические расстройства вызывают у больного, как правило, снижение способности к социальной адаптации — от легких микросоциальных диссонансов и до агрессивного антисоциального поведения или до тяжелой инвалидизации, когда больной не в состоянии жить вне лечебной или попечительского учреждения. Очень часто именно измененная или нарушенная приспособляемость человека становится сигналом психического расстройства, обуславливающим его обращение (направление) в психиатрическое учреждение и, с другой стороны, — именно трудности приспособления формируют в дальнейшем особенное (б. ч. неблагоприятное) отношение и позицию окружающих людей к лицам, находившимся на психиатрическом лечении.

Комплексный лечебно-реабилитационный процесс психически больных условно разделяется (3) на два этапа:

1) период интенсивного лечебного воздействия и 2) реабилитационный период в узком смысле. При этом подчеркивается (1), что реабилитация этих больных означает прежде всего ресоциализацию.

В условиях увеличения численности психически больных (это характерно для всех развитых стран и обусловлено демографическими сдвигами, распространением соматических заболеваний дегенеративного характера, протекающих с расстройствами психики, а также увеличением микросоциальных напряжений в ин-

дустриальном обществе и т. д.) крайне важно в аспекте социальной медицины иметь достаточно точное (количественное) представление об уровне социальной адаптации контингента населения с психическими нарушениями. Только опираясь на цифровые данные, можно на научном уровне планировать и развивать психиатрическую амбулаторную и стационарную помощь в направлении необходимой дифференциации, своевременно подготавливать кадры необходимых медицинских и социальных работников и т. д.

Цель настоящей статьи — представить в аспекте социальной реабилитации больных некоторые результаты психиатрического клинико-эпидемиологического исследования, проведенного в ЭССР в два этапа с 1970 по 1977 г. Исследование проводилось в Калининском районе гор. Таллина, в городах Тарту, Пярну и в шести сельских районах (Раквере, Вильянди, Йыгева, Валга, Кингисеппа и Хиймаа) и охватывало во время проведения обследования 531 550 человек или 39% населения ЭССР.

В течение подготовительного этапа исследования были составлены картотеки предварительной регистрации. Источниками для предварительной регистрации были в основном картотеки психиатрических учреждений, а также данные отделов социального обеспечения, общесоматических поликлиник и других учреждений о наличии лиц с психическими нарушениями. На основании полученной информации проводились основные этапы исследования — сбор данных подготовленными психиатрами в виде формализованного опроса больных. На каждого больного заполнялся эпидемиологический вопросник, разработанный кафедрой психиатрии Тартуского госуниверситета совместно с оргметодическим отделом Таллинской психоневрологической республиканской больницы. Вопросник содержит 78 признаков, касающихся демографических параметров, показателей полученной и необходимой медико-социальной помощи, оценки психического, соматического и генетического статуса больного. Вопросник служил универсальным инструментом исследования, т. е. при помощи одинаковых вопросов собирались данные о всех психически больных, независимо от конкретного характера расстройств.

В ходе этого исследования было выявлено 24 766 больных или $46,6 \pm 0,3$ лица на 1000 населения обследованных регионов. Этот показатель интенсивности распространения психических расстройств примерно в 3 раза меньше соответствующего среднего показателя развитых капиталистических стран ($127,6$ больных на 1000 человек населения) и близок к результатам, полученным в других местах Советского Союза (2), это говорит об удовлетворительном состоянии общего психического здоровья вышеуказанных регионов.

Заболеваемость мужчин ($54,9 \pm 0,5\%$) превышает заболеваемость женщин ($39,6 \pm 0,4\%$) статистически существенно ($p < 0,01$),

а заболеваемость городского населения ($49,9 \pm 0,4\%$) также существенно больше, чем сельского ($39,5 \pm 0,5\%$).

21,2% обследованных относились к больным с психотическим уровнем расстройств (группа 29 по МКБ-8), 58,9% — к больным с непсихотическими расстройствами (группа 30) и у 19,9% исследованных была констатирована отсталость психического развития (группа 31).

Длительность заболевания можно было установить у 93,1% (23 059) больных. Полученные данные показывают еще раз, что подавляющее большинство психических расстройств имеют хронический, длительный характер. Так, в нашем контингенте $95,7 \pm 0,1\%$ лиц страдало психическими расстройствами в течение не менее 1 года, $76,2 \pm 0,3\%$ не менее 5 лет и $52,5 \pm 0,3\%$ не менее 10 лет. При этом в основном хронический характер психических заболеваний не означает хронической социальной дезадаптации больных. По нашим данным, $87,4 \pm 0,2\%$ больных жило во время обследования совершенно самостоятельно или с родными и $12,6 \pm 0,2\%$ из них находилось в стационарных учреждениях системы здравоохранения, социального обеспечения и образования (больницы, инвалидные дома, детские дома, специнтернат-школы) для лиц с психическими нарушениями. $86,6 \pm 0,2\%$ обследованных (в соответствующем возрасте) во время обследования училось или работало.

Лишь $12,5 \pm 0,2\%$ обследованных больных были инвалидами и только $1,0 \pm 0,06\%$ были судом признаны недееспособными.

Приведенные выше численные данные все же поверхностны, не отражают точно степени адаптации и могут оставить ошибочное впечатление об уровне реабилитационной работы психиатрических учреждений республики и о способности приспособления психически больных в обществе вообще. Эти самые общие, демографического характера показатели не отражают падения профессиональной квалификации, возможных изменений гипо-, гипер- или асоциального характера в поведении пациента, изменений в семейных, бытовых и других отношениях.

Шестибалльная шкала Ю. М. Саарма (4) дает возможность комплексно оценить и количественно выразить психопатологическое состояние и степень социальной адаптации больного. Эта шкала уже более 10 лет успешно используется в психиатрических учреждениях республики для оценки состояния больных и результата лечения. Эта же шкала была применена и в ходе данного клиникоэпидемиологического исследования. Распределение больных с психическими расстройствами в зависимости от психического состояния и уровня социальной адаптации приведено в таблице 1.

Приведенные в таблице данные подтверждают ранее на меньшем материале количественно установленное обстоятельство (5),

Распределение больных по психическому состоянию и уровню социальной адаптации (шкала по Ю. М. Саарма, 1968)

Степень состояния (баллы)	Психопатологическое состояние			Состояние социальной адаптации		
	Характеристика	кол.-во больных	%	Характеристика	кол.-во больных	%
xxxxxxx	Состояние не уточнено	38	0,2	Состояние не уточнено	44	0,2
5	Без отклонений	2619	10,6	Адаптация без нарушений	4452	18,0
4	Легкие отклонения (в интелл.-мнест. или в эмоц.-волевой сферах)	10296	41,5	Адаптация компенсирована	9625	38,9
3	Постоянные умеренные или пароксизм. заметные р-ва (в любой сфере)	8360	33,8	Частичная компенсация адаптации (может систем. работать с огранич. нагрузкой)	6452	26,0
2	Выраженные расстройства (в любой сфере психики)	2001	8,1	Адаптация ограничена (может жить самостоятельно, неспособен систем. работать)	2376	9,6
1	Глубокие нарушения (в познавательных или инт.-мнест. функциях)	1067	4,3	Адаптация глубоко нарушена (может жить под попечением неспособен систем. работать)	1263	5,1
0	Психическая деятельность глубоко дезорганизована	385	1,5	Полная дезадаптация (не способен жить вне психостац.-а)	554	2,2
xxxxxxx	ВСЕГО	24766	100,0	ВСЕГО	24766	100,0

то между психопатологическим состоянием больных и уровнем их социальной адаптации имеется существенный параллелизм (по методике χ^2 вероятность подтверждения «нулевой гипотезы» составляет менее 1%). Оказалось, что у «среднего» психически больного во время обследования отмечались умеренные или легкие расстройства психики (средняя оценка 3,4 балла) и нарушение его способности к социальной адаптации было полностью или частично компенсировано (средняя оценка 3,5), причем отклонения уровня адаптации были значительнее (коэффициент вариации соответственно 32,4% и 37,1%). Кроме того, из приведенных в таблице данных следует, что если в хорошем психическом состоянии (оценка 4 и 5) было $52,1 \pm 0,3\%$ больных нашего контингента, то социально хорошо адаптированных было больше, а именно $56,9 \pm 0,3\%$; больных с умеренными расстройствами (оценка 3) было $33,8 \pm 0,3\%$, а больных с соответствующей частичной социальной компенсацией лишь $26,0 \pm 0,2\%$; больных с тяжелыми расстройствами психики (оценки 2, 1 и 0) было $13,9 \pm 0,1\%$, а соответственно дезадаптированных больных $16,9 \pm 0,2\%$. В указанных парах показателей имеется статистически достоверное различие ($p < 0,01$). Объяснение этой асимметрии на основании меньшего материала опубликовано уже ранее (5), — вероятно некоторая часть больных с умеренно выраженными психопатологическими расстройствами социально хорошо справляются с жизнью, а другая часть дезадаптирована больше, чем это ожидалось. Количественные данные по шкале Ю. М. Саарма показывают в итоге, что хотя в среднем 87% обследованного контингента находилось на так называемом свободном режиме и работало, уровень социальной адаптации был хорошим лишь у 57% больных.

На необходимость дальнейшего развития психиатрической лечебно-реабилитационной системы указывает также тот факт, что $24,6 \pm 0,3\%$ обследованного контингента не получало в период обследования медицинской помощи на необходимом уровне или получало ее лишь частично, а $13,8 \pm 0,2\%$ обследованных не получало нужной им социальной помощи или получало ее только частично.

Как отрицательную тенденцию следует расценить результаты нашего исследования и о том, что по оценке врачей-психиатров $66,3 \pm 0,3\%$ обследованного контингента вообще не нуждалось в психиатрической диспансеризации или же нуждалось в наблюдении только в пассивной IV группе диспансерного учета (по Г. В. Зеневичу). Такая тенденция не совместима с направлением на все более широкое применение диспансерного метода. Данные клинико-эпидемиологического исследования указывают также на недостаточность стационарной психиатрической помощи в обследованных местах. Так, несмотря на хронический характер расстройств, $63,9 \pm 0,3\%$ обследованных больных ни разу не были на

стационарном психиатрическом лечении, что не могло не повлиять на восстановительные способности к социальной адаптации этих больных.

Приведенные выше данные позволяют заключить, что, хотя психические расстройства в основной части носят хронический характер и делятся годами, подавляющее большинство больных реадаптируются в обществе (ресоциализируются) удовлетворительно или хорошо. Поэтому и необходимо, развивая далее амбулаторную и стационарную психиатрическую помощь и готовя специалистов, обращать большее внимание на применение реабилитационных идей на практике. Последнее невозможно без дальнейшего профилирования отделений в психиатрических стационарах (этот процесс в республике затормозился после 1975 г.) — без организации санаторных и реабилитационных отделений, дневных и ночных стационаров, без расширения и дифференцирования по показаниям трудотерапии, культуртерапии и применения лечебных режимов.

Эффективным средством внебольничной реабилитационной работы является применение социальных работников в психиатрических диспансерах (кабинетах) начиная с текущего года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабанов М. М. Реабилитация психически больных. П., 1978.
3. Саарма Ю. М. Задачи и методы реабилитации психически больных в современной психиатрии. — В кн.: Вопр. клинической неврологии и психиатрии (том VII). Тарту, 1968, 3—9.
4. Саарма Ю. М. О стандартизации оценки состояния и динамики психических расстройств. — Там же, 17—24.
5. Саарма Ю. М., Вахинг В. А. Характеристика социальной адаптации психически больных по данным эпидемиологического исследования. — В сб.: Актуальные проблемы развития психиатрической и наркологической помощи в Эстонской ССР. Таллин, 1978, 94—95.
6. WHO technical Report Series. N 31. Geneva, 1951..

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ — ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Л. Х. Алликметс, А. М. Жарковский, А. М. Нурк

Кафедра фармакологии Тартуского государственного университета

Еще в 1963 г. Карлссон и Линдгвист установили, что введение нейролептиков вызывает усиление оборота дофамина в мозге подопытных животных. На основании этих данных было высказано предположение, что нейролептики блокируют дофаминовые рецепторы ЦНС и, как следствие этого, в качестве компенсаторной реакции усиливается синтез и катаболизм медиатора (14, 15). Многочисленные исследования, проведенные в последующие годы, показали, что блокада дофаминовых рецепторов стриатума является причиной возникновения нейролептической каталепсии у подопытных животных и паркинсоноподобных расстройств и других нарушений экстрапирамидной системы, наблюдаемых в клинике в процессе терапии нейролептическими препаратами (1, 11, 12, 15). Помимо выяснения механизмов, касающихся развития экстрапирамидных расстройств при лечении нейролептиками, факт блокады дофаминовых рецепторов явился причиной возникновения ряда гипотез и теорий относительно участия дофаминергической системы в патогенезе шизофрении. Большинство из этих теорий сводится к постулату, что в основе возникновения психотических расстройств лежит гиперактивность дофаминергической системы.

Следует отметить, что экспериментальные данные, полученные в этом направлении, базировались, как правило, на изучении поведенческих и биохимических эффектов нейролептиков, полученных в остром эксперименте при однократном введении вещества. В то же время в клинических условиях нейролептики применяются в течение длительного периода, иногда и годами и, как показывает практика, эффект длительного применения значительно отличается от однократного приема.

В настоящей статье мы попытались проанализировать данные полученные в экспериментах на подопытных животных при длительном введении нейролептиков, и их значение в клиническом применении веществ.

Изменения поведения подопытных животных и активности дофаминергической системы при длительном введении нейролептиков

Длительное введение высокоактивных нейролептиков (галоперидол) вызывает повышение толерантности к некоторым их эффектам. В таблице 1 показано, что введение галоперидола в

Таблица 1

Интенсивность галоперидоловой каталепсии и концентрация ГВК в стриатуме спустя 1,5 часа после однократного и длительного введения (23 дня) галоперидола (1 мг/кг в/бр)

Вещество	Кол-во крыс	Интенсивность каталепсии (баллы)	Концентрация ГВК (мкг/г ткани)
Контроль	8	—	$0,77 \pm 0,13$
Галоперидол (однокр.)	8	$9,6 \pm 0,4$	$2,80 \pm 0,24^*$
Галоперидол (23 дня)	10	$6,3 \pm 0,6^*$	$0,92 \pm 0,14$

* — $P < 0,05$

дозе 1 мг/кг вызывает снижение его каталептогенного эффекта. Одновременно под влиянием длительного введения галоперидола снижается его первоначальное усиливающее действие на катаболизм дофамина. Так, если спустя 2 часа после введения галоперидол повышал содержание основного метаболита дофамина ГВК в стриатуме на 364 %, то после 23-дневного введения — только на 117% (1,2). Подобное повышение толерантности описано при длительном введении и других веществ: флупентиксола (21), левомепромазина (1), локсапина (10), клозапина (32). Следует отметить, что параллелизм в изменении каталепсии иногда не соответствует изменениям в катаболизме дофамина. Как нами недавно было показано, длительное введение относительно слабоактивных нейролептиков — хлорпромазина, хлорпротиксена, клозапина — приводит к усилению каталепсии, но значительное повышение ГВК, наблюдаемое при однократном введении этих веществ, постепенно ослабляется (таблица 2).

Интенсивность каталепсии и концентрация ГВК в стриатуме спустя 1,5 часа после однократного и длительного (23 дня) введения нейролептиков

Вещество, доза (мг/кг)	Интенсивность каталепсии		Концентрация ГВК (мкг/г)	
	Однократное	Хроническое	Однократное	Хроническое
Контроль: физиол. раствор	0,0	0,0	0,77±0,13	0,79±0,16
Клозапин (20)	1,4±0,4	5,6 ± 1,2*	1,40±0,15	0,81±0,18*
Хлорпромазин (10)	5,9±1,3	8,5 ± 0,7*	2,04±0,13	1,58±0,12*
Хлорпротиксен (10)	4,8±0,8	6,5 ± 0,6*	2,32±0,24	1,49±0,20*
Галоперидол (1) + циклодол (3)	2,0±0,46	4,23±0,38*	—	—

* — $P < 0,05$ — хроническое в ср. с однократным.

Эти данные показывают, что повышение каталепсии, наблюдаемое при хроническом введении этих веществ, не связано с изменениями в активности дофаминергической системы. Скорее всего, повышение каталепсии обусловлено развитием толерантности холинергической системы мозга. Вышеперечисленные нейролептики обладают значительным холиноблокирующим действием (22). Именно холиноблокирующей активностью объясняется их низкий каталептогенный эффект в остром эксперименте и низкий процент экстрапирамидальных расстройств в клинике. Действительно, подобно слабоактивным нейролептикам, комбинация галоперидола с холиноблокатором циклодолом вызывала относительно слабую каталепсию при однократном введении и ее последующее усиление после 23 дней хронического введения (таблица 2).

Развитие гиперчувствительности рецепторов при длительном введении нейролептиков

В многочисленных работах показано, что параллельно развитию толерантности к действию нейролептиков происходит повышение чувствительности дофаминовых рецепторов к агонистам [2, 3, 4, 5, 8, 19, 20, 26, 27, 31]. На поведенческом уровне гиперчувствительность дофаминовых рецепторов можно обнаружить при введении агониста апоморфина. В наших опытах после отмены хлорпромазина, вводимого в течение 10 дней, интенсивность стереотипии после введения апоморфина (1 мг/кг, п/к)

оставалась достоверно выше, чем в контроле в течение 10 дней после прекращения введения [4]. В опытах Tarsy, Baldessarini (29) апоморфиновая стереотипия оставалась повышенной спустя 4 недели после отмены длительно вводимого галоперидола. При введении высокоактивных нейролептиков фазу гиперчувствительности удается обнаружить уже после однократного введения. Так, в наших опытах через 24 часа после однократного введения галоперидола (1 мг/кг) крысам апоморфиновая стереотипия была выше, а уровень метаболита дофамина ГВК в это же

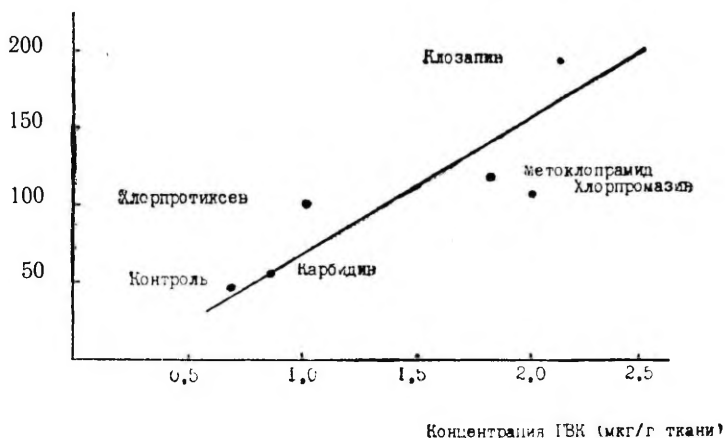


Рис 1. Корреляция между дофаминоблокирующей активностью нейролептиков (повышение содержания ГВК в стриатуме при однократном введении) и их способностью вызывать гиперчувствительность дофаминовых рецепторов после отмены (специфическое связывание ^3H -спироперидола мембранами стриатума спустя 72 часа после отмены 23-дневного введения нейролептиков. Коэффициент корреляции $=0,87$ ($P < 0,01$).

время — ниже, чем в контроле (5). Изучение связывания ^3H -меченных антагонистов и агонистов с дофаминовыми рецепторами, выделенными из стриатума, показало, что в фазе гиперчувствительности связывание ^3H -галоперидола, ^3H -спироперидола или ^3H -дофамина увеличено (13, 20). Как показали наши опыты (6, 7), повышение связывания меченых лигандов происходит параллельно увеличению апоморфиновой стереотипии и находится в прямой корреляционной связи с дофаминоблокирующей активностью нейролептиков (рис. 1).

Компенсаторные изменения в ответ на длительное введение нейролептиков происходят и в других нейромедиаторных системах. Например, после отмены 10-тидневного введения хлорпро-

мазина у крыс усиливается поведенческий синдром, вызываемый предшественником серотонина 5-окситриптофаном или триптофаном (4) и повышается связывание ^3H -серотонина мембранами стриатума (19, 20). Эти данные свидетельствуют о развитии гиперчувствительности и серотониновых рецепторов при длительном введении нейролептиков. Этот факт необходимо учитывать при интерпретации клинических данных.

Механизмы, лежащие в основе развития гиперчувствительности дофаминовых рецепторов при длительном введении нейролептиков

Увеличение связывания ^3H -антагонистов и агонистов с мембранами происходит в основном за счет увеличения числа участков связывания, а не за счет увеличения сродства агониста к рецептору (13). Эти данные свидетельствуют о том, что на уровне ЦНС существуют адаптационные механизмы, быстро реагирующие на блокаду рецепторов. Введение блокатора синтеза белка циклогексимида крысам, которым был предварительно введен блокатор синтеза катехоламинов альфа-метилтирозин, вызывающий подобно нейролептикам, гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, препятствовало увеличению связывания (17). Поэтому можно допустить, что повышение числа активных рецепторов связано с увеличением синтеза рецепторных белков. В опытах с внутрикаудатным применением нейротоксина каиновой кислоты, которая вызывает избирательное повреждение дофаминовых рецепторов в стриатуме, нам удалось выключить эти рецепторы без потери основных эффектов нейролептика. Так, у крыс с предварительно разрушенными рецепторами стриатума каиновой кислотой длительное введение галоперидола не вызывало повышения толерантности, а после его отмены — гиперчувствительность рецепторов не развивалась (7, 30). Каиновая кислота однако не предупреждала развития каталепсии и увеличения содержания ГВК в стриатуме после введения галоперидола.

Клиническое значение гиперчувствительности дофаминовых рецепторов при длительном введении нейролептиков

Несомненно, что развитие гиперчувствительности рецепторов при длительном введении нейролептиков играет важную роль в динамике развития экстрапирамидных расстройств, возникающих в результате терапии. В таблице 3 представлены основные экстрапирамидные расстройства, наблюдающиеся при лечении нейролептиками.

Паркинсонизм, ведущим симптомом которого является гипокинезия и ригидность мышц, связан, по-видимому, с блокадой

Неврологические побочные эффекты нейролептиков (II)

Побочный эффект	Период максимального риска
Острая дистония	1— 5 дней
Пиркинсонизм	5—30 дней
Акатизия	5—60 дней
Поздняя дискинезия	месяцы, годы
Тремор околоторовых мышц (синдром «кролика»)	месяцы, годы

дофаминовых рецепторов нейролептиками, в то время как акатизия и поздняя дискинезия представляют собой преимущественно гиперкинетические расстройства, в основе которых лежит развитие гиперчувствительности дофаминовых и, возможно, серотониновых рецепторов. В пользу такого предложения говорит тот факт, что отмена нейролептиков может усиливать гиперкинез (24). Холиноблокаторы, высокоэффективные при ригидности и гипокинезии, мало помогают в случае гиперкинезов. В пользу этого говорят и данные, полученные в нашей лаборатории (таблица 4). Так, апоморфиновая стереотипия у крыс, предваритель-

Таблица 4

Апоморфиновая (1 мг/кг, 45 мин после введения) стереотипия у крыс спустя 5 дней после отмены галоперидола или галоперидола вместе с циклодолом (10 дней)

Вещество, доза, мг/кг	Интенсивность стереотипии
Контроль	2,33±0,48
Галоперидол (1)	3,17±0,17*
Галоперидол (1) + циклодол (3)	3,08±0,30*

* — $P < 0,05$

но получавших галоперидол вместе с циклодолом, мало отличалась от стереотипии у крыс, которым вводился только галоперидол. Это свидетельствует о том, что холиноблокаторы не препятствуют развитию гиперчувствительности рецепторов.

В последние годы появились данные, что дофаминомиметики могут быть эффективными в случае расстройств гиперкинетиче-

ского типа (16). Улучшение наступает лишь спустя определенный период, во время которого наблюдается даже временное ухудшение состояния пациентов. Возможно, что этот клинический эффект связан с десенситизацией рецепторов. В экспериментах установлено, что введение солей лития одновременно с галоперидолом весьма эффективно предупреждает развитие фазы гиперчувствительности дофаминовых рецепторов [8, 18, 23]. В клинике применение лития у больных с поздней дискинезией также дало хорошие результаты [25]. Точный механизм этого действия лития еще не ясен.

Факты, свидетельствующие о развитии толерантности к действию нейролептиков и гиперчувствительности дофаминовых рецепторов, отнюдь не исключают возможную роль дофаминергической системы в патогенезе психических расстройств. Простое увеличение секреции медиатора или изменение его синтеза, как показывает более чем десятилетний опыт изучения метаболизма медиаторов, не может являться причиной шизофрении, как пытаются изобразить это некоторые авторы. Изменения в активности дофаминергической системы, если таковые имеются при шизофрении, в некоторых частях ЦНС имеют более сложный характер и остаются до настоящего времени неизученными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алликметс Л. Х., Жарковский А. М., Оттер М. Я., Хирикус Т. Х. — Журн. высш. нервн. деят. 1979, т. 29, вып. 5, с. 1067—1070.
2. Алликметс Л. Х., Жарковский А. М. — В кн.: Материалы XIII съезда Всесоюзного физиологического общества им. И. П. Павлова. Алма-Ата, «Наука», 1979, с. 275.
3. Алликметс Л. Х., Жарковский А. М., Нурк А. М. — В сб.: Синтез и изучение физиологически активных веществ. Вильнюс, 1980, с. 11—13.
4. Жарковский А. М., Рято К. Л., Арро А. Г. Журн. высш. нервн. деят., 1980, т. 30, вып. 1, с. 165—168.
5. Жарковский А. М., Алликметс Л. Х., Оттер М. Я. Бюлл. эксперим. биол. мед., 1979, № 6, с. 559—560.
6. Жарковский А. М., Нурк А. М. Журн. высш. нервн. деят. (в печати).
7. Жарковский А. М., Алликметс Л. Х., Нурк А. М. Фармакология и токсикология (в печати).
8. Allikmets, L. H., Stanley, M., Gershon, S. Life Sci., 1979, v. 25, pp. 165—170.
9. Allikmets, L. H., Zarkovsky, A. M., Otter, M. J. Abstracts of 12th CINP Congress Göteborg, 1980.
10. Asper, H., Baggiolini, M., Bürki, H. R., Lauener, H., Ruch, W., Stille, G. Eur. J. Pharmacol., 1973, v. 22, pp. 287—294.
11. Baldessarini, R. J. Postgraduate Med., 1979, v. 65, pp. 123—128.
12. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. Klin Wschr. 1963, 41, 465—496.
13. Burt, D., Creese, J., Snyder, S. H. Science, 1977, v. 196, pp. 326—328.
14. Carlsson, A., Lindqvist, M. Acta pharmacol. et toxicol., 1963, v. 20, pp. 140—143.
15. Carlsson, A. J. Psychiat Res., 1974, v. 11, pp. 57—64.
16. Corsini, G. U., Onali, P. L., Masala, C., Cianchetti, C., Mangoni, A., Gessa, G. L. Arch. Neurol., 1978, v. 35, pp. 27—30.

17. Costentin, J., Marcais, H., Protais, P., Baudry, M., de la Baume, S., Martres, M. P., Schwartz, J. C. *Life Sci* 1977, v. 21, pp. 307—314.
18. Klawans, H. L., Weiner, W. J., Nausieda, P. A. *Prog. Neuro-Psychopharmac.* 1977, v. 1, pp. 53—60.
19. Muller, P., Seeman, P. *Psychopharmacology*, 1978, v. 60, pp. 1—11.
20. Muller, P., Seeman, P. *Life Sci*, 1977, v. 21, pp. 1751—1758.
21. Nielsen, E. B. *Psychopharmacology*, 1977, v. 54, pp. 203—208.
22. Pearl, J., Spilker, B. A., Woodward, W. A., Bentley, R. G. *J. Pharm. Pharmac.*, 1976, 28, pp. 302—304.
23. Pert, A., Rosenblatt, J. E., Sivitt, C., Pert, C. B., Bunney, W. E. *Science*, 1978, v. 201, pp. 171—173.
24. Polizos, P., Engelhardt, D. M. *Psychopharmacol. Bull.*, 1978, v. 14, pp. 65—68.
25. Rosenbaum, A. G. *Psychiat. Ann.*, 1979, v. 9, No 4, pp. 205—210.
26. Sayers, A. C., Bürki, H. R., Ruch, W., Asper, H. *Pharmakopsychiat.*, 1977, v. 10, pp. 291—295.
27. Smith, R. C., Davis, J. M. *Life Sci*. 1976, v. 19, pp. 725—732.
28. Smith, R. C., Davis, J. M. *Psychopharmacol. Comm.*, 1975, v. 1(3), pp. 285—293.
29. Tarsy, D., Baldessarini, R. J. *Neuropharmacology*, 1974, v. 13, pp. 927—940.
30. Zarkovsky, A. M., Turski, L. In *VIIth Congress of the Polish Pharmacological Society, Abstracts*, 1980, pp. 86.
31. Van Voigtlander, P. F., Losey, E. G., Truzenberg, H. J. *J. Pharmacol., exp. Ther.*, 1975, v. 193, No 11, pp. 88—94.
32. Waldmeier, P. C., Maitre, L. *Eur. J. Pharmacol.*, 1976, v. 38, 197—203.

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК

А. М. Жарковский, Л. К. Ряго, Л. Х. Алликметс

Кафедра фармакологии Тартуского государственного университета

Гамма-аминомасляная кислота обнаружена в центральной нервной системе млекопитающих в 1950 г. (16, 21). В высоких концентрациях эта аминокислота найдена в черной субстанции, хвостом ядра, в среднем и межзачаточном мозге (21, 24). Функция ГАМК в деятельности головного мозга чрезвычайно многообразна. ГАМК выполняет роль универсального медиатора торможения и, взаимодействуя с другими нейромедиаторами на различных уровнях ЦНС, участвует в регуляции всех физиологических функций (5, 19, 24).

Помимо собственно нейромедиаторной функции, ГАМК участвует в метаболизме нервной ткани. ГАМК оказывает влияние на транспорт глюкозы, на дыхание и окислительное фосфорилирование, усиливает энергетические процессы, улучшает кровоснабжение мозга и повышает выносливость мозга к гипоксии и гипероксии (5, 18, 24).

Роль шунта ГАМК в регуляции метаболизма до настоящего времени достаточно не изучена. Также не ясна роль ГАМК в функционировании нейроглин, которая захватывает ГАМК в процессе ее выделения в синаптическую щель.

Многообразие функций ГАМК в ЦНС привело к ряду гипотез и теории относительно участия этой аминокислоты в патогенезе различных психических и неврологических заболеваний, связанных с гипервозбудимостью в нейрональных системах (нарушения сна, судорожные состояния, неврозы, различные гиперкинезы, спастические состояния, паркинсонизм, поздняя нейролептическая дискинезия, шизофрения, абстинентный синдром и т. п.). Однако терапевтический эффект самой ГАМК оказался слабым из-за чрезвычайно низкой проницаемости через гематоэнцефалический барьер.

Более перспективным явилось создание лекарственных веществ путем модификации молекулы ГАМК. В результате этих

поисков был создан ряд веществ, являющихся производными или структурными аналогами ГАМК (линейной формы или лактама).

Наиболее полно изучен (15, 16, 23) и широко применяется в клинической практике структурный аналог ГАМК — гамма-оксимасляная кислота (ГОМК или натрия оксibuтират), который также биологически присутствует в ЦНС.

ГОМК вызывает торможение моторики, общую анестезию, анальгезию, тормозит морфиную, фенаминовую и алкогольную стимуляцию поведения. Под влиянием ГОМК повышается уровень дофамина и ацетилхолина в мозге, ускоряется обмен серотонина (8, 16, 23). Производные ГАМК фенибут, баклофен, депакин, пирацетам и гамибетал также внедрены в клиническую практику. Эти вещества гораздо лучше проникают через гематоэнцефалический барьер, чем сама ГАМК и обладают более широким спектром действия, чем она. (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинические эффекты производных и структурных аналогов ГАМК

Вещество	Клиническое действие, применение
Фенибут	транквилизирующее, седативное
Фепирон*	седативное, ноотропное
Баклофен	антиспастическое при церебральных параличах
Пирацетам	ноотропное
Гамибетал	противосудорожное
Пантогам	противосудорожное
Депакин	противосудорожное
Натрия оксibuтират	общее анестезирующее, транквилизирующее

* — В клинике в настоящее время не применяется

Однако механизм действия этих веществ остается до настоящего времени малоизученным и неясным. Поэтому на нашей кафедре фармакологии в последние годы активно исследуется механизм центрального действия этих веществ и ряда новых производных ГАМК. Наиболее подробно нами были изучены производные линейной формы ГАМК: фенибут, баклофен и производные лактама ГАМК: фепирон и пирацетам. Параллельно изучались натрия оксibuтират и ряд новых производных ГАМК.

Роль ГАМК-ергической системы в механизме действия производных ГАМК

Фенильные производные ГАМК оказывают при системном введении седативный эффект, независимо от того, представлена ГАМК в их структуре в виде линейной формы или лактама

**Основные поведенческие эффекты производных ГАМК
(опыты на крысах и мышах)**

Вещество	Седатив- ный эф- фект	Антиагрес- сивное д-е (Элект. бол. разд.)	Транквили- зующее д-е (конфликтн. сит.)	Анальгези- рующее действие
ГОМК-натрия	+	+	0	+
Метиллирролидон	—	—	—	—
Фенибут	+	+	+	—
Баклофен	+	—	—	+
Фепирон	+	+	+	—
Пирацетам	—	—	+	—

Суммарные данные из работ 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 12, 15, 18. + — наличие эффекта, — — отсутствие эффекта.

(табл. 2). Этот эффект обусловлен лучшим проникновением веществ в мозг по сравнению с ГАМК.

Седативным действием обладают также натрия оксидутират, депакин и другие вещества различного строения, имеющие в своей основе молекулу ГАМК. На основании этого можно сделать вывод, что седативный эффект вероятно связан со способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и с влиянием на ГАМК-ергические процессы. Исключение составляет лишь пирацетам. Ацетамидная группа, входящая в молекулу этого вещества, резко изменяет его свойства.

Для проверки предположения о том, что седативное действие препаратов обусловлено их влиянием на ГАМК-ергические процессы, была проведена серия опытов с непосредственным введением веществ в хвостатое ядро крыс [1]. В этих опытах фенибут, баклофен и фепирон, подобно самой ГАМК или агонисту ГАМК-рецепторов — мусцимолу, также оказывали седативный эффект. Это подтверждает предположение о ГАМК-потенцирующем действии веществ. Другим подтверждением ГАМК-ергического компонента в действии изучаемых веществ явились опыты с введением их в ретикулярную часть черной субстанции мозга крысы. Известно, что агонисты ГАМК при интранигральном введении вызывают характерные повороты животных в сторону, противоположную введению [19]. В наших опытах фенибут, баклофен и фепирон также вызывали контралатеральные повороты (11). Этот эффект предупреждался антагонистом рецепторов ГАМК биккукуллином. Следует отметить, что и пирацетам вызывал подобные повороты крыс. По-видимому, пирацетам в известном диапазоне доз может влиять на систему ГАМК.

Были исследованы и другие возможные пути фармакологического воздействия на систему ГАМК: влияние на ГАМК-рецепторы, влияние на синтез ГАМК (активность ГДК), влияние на катаболизм ГАМК (активность ГАМК-т), влияние на выброс ГАМК, влияние на обратный захват ГАМК.

Установлено, что баклофен не влияет на связывание ^3H -ГАМК рецепторами (22). В опытах К. С. Раевского и соавт. (6, 7) выясилось, что производные ГАМК существенно не влияют на обратный захват медиатора. В наших опытах установлено, что фенибут, баклофен и пирацетам существенно не влияют на активность ГДК и не изменяют содержание ГАМК в целом мозге мышей. Фенибут восстанавливал активность ГДК снижению блокатором фермента тиосемикарбазидом (таблица 3).

Таблица 3

Содержание ГАМК и активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК) в целом мозге мышей спустя 1 час после в/бр введения исследуемых веществ

Вещество	Доза мг/кг в/бр	ГАМК мкмоль/г	ГДК мкмоль/г/час
Контроль	—	$3,15 \pm 0,13$	$16,10 \pm 0,32$
Фенибут	50	$3,09 \pm 0,40$	$15,82 \pm 1,06$
Фенибут	100	$3,94 \pm 0,29$	$17,59 \pm 1,41$
Баклофен	1,25	$2,21 \pm 0,19$	$15,37 \pm 0,77$
Баклофен	2,5	$2,69 \pm 0,16$	$16,98 \pm 1,01$
Пирацетам	600	$2,72 \pm 0,21$	$18,23 \pm 1,00$
Тиосемикарбазид	18	$3,40 \pm 0,23$	$12,12 \pm 0,87^*$
Тиосемикарбазид + фенибут	18 100	$2,93 \pm 0,18$	$15,29 \pm 0,94$

* — $P < 0,05$

В другой серии опытов изучалось влияние вещества на содержание ГАМК в стриатуме крыс.

В этом случае были найдены более отчетливые сдвиги в концентрации ГАМК (таблица 4). Под влиянием фенибута и баклофена отмечалось повышение концентрации ГАМК в стриатуме. Этот эффект может быть обусловлен угнетением активности ГАМК-трансаминазы [6] усилением высвобождения ГАМК.

Также установлено [22], что баклофен вызывает усиление высвобождения ГАМК в синаптическую щель. В результате этого становится понятным отсутствие противосудорожного действия этих веществ на моделях бикукуллиновых, пикротоксиновых и тиосемикарбазидовых судорог [10]. У фенибута, фепирона и баклофена отсутствует конкурирующее действие с прямыми антагонистами ГАМК-рецепторов: бикукуллином и пикротоксином.

Содержание ГАМК в стриатуме крыс спустя 1 час
после в/бр введения исследуемых веществ

Вещество	Доза (мг/кг)	Содержание ГАМК (мкмоль/г)
Контроль	—	4,45 ± 0,28
Фенибут	50	4,32 ± 0,18
	100	5,58 ± 0,20*
Баклофен	1,25	4,66 ± 0,31
	2,5	5,82 ± 0,31*
Фепирон	25	3,05 ± 0,09*
	50	2,91 ± 0,26*
Пирацетам	300	3,09 ± 0,36
	600	3,55 ± 0,13*
	1000	2,97 ± 0,29*

* — $P < 0,05$.

Эти вещества не конкурируют также с тиосемикарбазидом, угнетающим синтез ГАМК. Некоторое противосудорожное действие оказывал лишь пирацетам в больших дозах, что, по-видимому, связано с его антитоксическим действием (18).

Помимо седативного действия, у некоторых производных ГАМК найдено транквилизирующее и антиагрессивное действие. Наиболее отчетливо этот эффект проявляется у фенибута и фепирона. Присоединение атома хлора в четвертое положение фенильного кальция в молекуле баклофена резко ослабляет это действие и одновременно усиливает миорелаксирующее и седативное действие.

Данные, полученные в нашей лаборатории, позволили сделать предположение, что транквилизирующий эффект этих соединений находится в меньшей связи с чисто ГАМК-ергическим действием. Транквилизирующее действие фенибута не коррелируется с его седативным эффектом и проявляется в меньших дозах (1, 2). Натрия оксibuтират оказывает также антиагрессивное действие, однако лишь в дозах, вызывающих значительный седативный эффект.

Наиболее отчетливо диссоциация между собственно транквилизирующим и седативным эффектом веществ проявлялась в опытах на мышах с применением методики конфликтной ситуации. По этой методике животные, предварительно лишенные воды, помещаются в камеру, в которой находится поилка. В мо-

мент взятия воды, животное получает удар электрическим током, что является основой конфликта. Под влиянием веществ, обладающих седативным и мышечнорелаксирующим действием число подходов к поилке уменьшается. Действие фенибута, и в меньшей степени фепирона, проявляется в зависимости от дозы, двухфазно. В малых дозах (25—50 мг/кг) они увеличивают число подходов к поилке, что свидетельствует о транквилизирующем эффекте, при дальнейшем увеличении дозы, когда прибавляется миорелаксирующее и седативное действие, число подходов уменьшается (12, 23).

Следует отметить, что наличие транквилизирующих свойств в сочетании со слабым миорелаксант-седативным действием определяет существенные преимущества фенибута в клинической практике по сравнению с другими транквилизаторами, например, производными бензодиазепа. Однако нельзя полностью отрицать связь между транквилизирующим действием и системой ГАМК. Как недавно было показано в опытах «in vitro», ГАМК увеличивает связывание ³H-диазепама с бензодиазепиновыми рецепторами (20). Возможно, что исследования действия фенибута и фепирона на этой модели помогут выяснить новые стороны их действия.

Роль других нейромедиаторных систем в механизме действия производных ГАМК

Тормозная функция ГАМК в синапсах тесно связана с другими нейромедиаторными системами головного мозга: серотонин, дофамин-, адрен- и холинергической. Активация ГАМК-ергической системы вызывает угнетение других нейромедиаторных систем, что в свою очередь определяет поведенческие эффекты и другие физиологические сдвиги на фоне этих веществ и влияет на скорость кругооборота различных нейромедиаторов. Наиболее отчетливо влияние фенибута проявляется на серотонин- и дофаминергическую систему.

Фенибут и фепирон антагонизировали эффектам апоморфина и усиливали каталепсию, вызванную галоперидолом [3]. Фенибут, баклофен, фепирон, пирацетам и натрия оксибутират увеличивали содержание дофамина в стриатуме и (за исключением фепирона) повышали уровень метаболитов дофамина — гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК). Фепирон, напротив, снижал концентрацию ГВК и ДОФУК в стриатуме крыс (таблица 5). Повышение концентрации дофамина по-видимому обусловлено накоплением медиатора в интранейрональном депо. Такой эффект может наблюдаться при активации ГАМК-ергической системы [15, 24]. Одновременно усиливается интранейрональный катаболизм дофамина.

Влияние производных ГАМК спустя 1 час после в/бр введения на содержание дофамина (ДА) и его метаболитов — гомованилиновой кислоты (ГВК) и 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в стриатуме крыс

	Доза (мг/кг)	ДА мкг/г	ГВК мкг/г	ДОФУК мкг/г
Контроль	—	6,07±0,35	0,66±0,05	0,75±0,3
Фенибут	50	9,02±0,33**	0,76±0,08	0,98±0,06*
	100	9,41±0,86*	0,89±0,10*	0,94±0,13
Баклофен	1,25	9,71±0,67*	0,89±0,10	1,02±0,08*
	2,5	7,70±0,60	0,78±0,08	0,98±0,06*
Пирацетам	300	6,99±0,34	0,87±0,06*	0,98±0,14
	600	8,96±0,47*	0,88±0,19	1,04±0,18
	1000	6,28±0,37	1,02±0,07*	1,02±0,06*
Фепирон	25	7,99±0,36*	0,37±0,09**	0,56±0,10
	50	7,95±0,84	0,28±0,08**	0,45±0,09*

Примечание: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$

С другой стороны, взаимодействие исследуемых веществ с веществами-анализаторами дофаминергической системы свидетельствует о том, что их действие может быть связано и с прямым влиянием на дофаминергическую синаптическую передачу. В пользу этого предположения говорит и структурное сходство фенильных производных ГАМК с веществами, вмешивающимися в дофаминергическую систему [5, 6, 9, 9]. Дальнейшие исследования в этом направлении являются весьма перспективными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алликметс Л. Х. В кн: Актуальные вопросы профилактики и лечения неврозов. Тезисы докладов всесоюзного симпозиума, Сухуми, 1979, с. 4—6.
2. Алликметс Л. Х., Нурманд Л. Б., Жарковский А. М., Полевой Л. Г. В кн: Интегративная деятельность нейрона. Тезисы докладов V Всесоюзного семинара по развитию общей теории функциональных систем. М., 1979, с. 42—43.
3. Алликметс Л. Х., Полевой Л. Г., Царева Т. А., Жарковский А. М. Фармакол. и токсикол. 1979, т. 25, 6, с. 603—605.
4. Алликметс Л. Х., Мехилане Л. С., Нурманд Л. Б., Жарковский А. М., Оттер М. Я., Ряго Л. К., Васар Э. Э. — В кн: Медицинский факультет — здравоохранению. Тезисы конференции. Тартуский гос. ун-тет, Тарту, 1980, 220—221.
5. Багуев А. С., Сытинский И. А. Успехи Совр. Биол. 1965, т. 59, вып. 1. с. 128—144.

6. Ковалев Г. И. Нейрохимическое изучение структурных аналогов и производных гамма-аминомасляной кислоты. Автореф. канд. дисс. М., 1980.
7. Майсов Н. И., Чипашвили М. Д., Алексидзе Н. Г., Раевский К. С. Бюлл. эксп. биол. 1977, т. 83, № 5, с. 561—563.
8. Нурманд Л. Б., Оттер М. Я., Васар Э. Э. Фармакол. и токсикол. 1980, 3, с. 284—287.
9. Оттер М. Я., Васар Э. Э., Жарковский А. М., Полевой Л. Г. В сб: Тезисы докладов I Советско-Финского симпозиума «Нейромедиаторы и механизм действия нейротропных и сердечно-сосудистых веществ». М., 1979, 28—29.
10. Ряго Л. К. В кн: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейро-психофармакологии. Тартуский гос. ун-т. Тарту, 1980, с. 108—110.
11. Ряго Л. К., Алликметс Л. Х., Жарковский А. М. Поведенческие эффекты производных ГАМК при их непосредственном введении в черную субстанцию мозга у крыс. (в печати).
12. Царева Т. А., Крамарова Е. П., Жарковский А. М. Фармакол. и токсикол. 1981, т. 44, (в печати).
13. Хаунина Р. А. Фармакол. и токсикол. 1964, 4, с. 399—403.
14. Хаунина Р. А. В кн: Серотонинергические процессы в действии психотропных средств., 1970, с. 77—87.
15. Andrenis, P. R., Johnston, G. A. R. Pharmacol., 1979, v. 28, 2697—2702.
16. Bessman, S. P., Fishbein, W. N. Nature, 1963, v. 200, 1207—1208.
17. Cools, A. R., Janssen, H. J. J. Pharm. Pharmacol., 1976, v. 28, 70—74.
18. Giurgea, C. Actualites pharmacologiques. 25 memo serie, 115—156, 1973.
19. Martin, G. E., Haubrich, D. R. Nature, 1978, vol. 275, 230—231.
20. Korobath, M., Sperk, G. Nat. Acad. Sci. Vol. 76, No 2, pp. 1004—1006, 1979.
21. Roberts, E., Frankel, S. J. Biol. a. Chem. 1950. 187, No 1, 55—63.
22. Roberts, P. L., Gupta, H. K., Shargill, N. S. Brain. Res., 1978, 155, 209—212.
23. Roth, R. H. Biochem. Pharmacol., 1970, v. 19, 3013—3019.
24. Sytinsky, I. A., Soldatenkov, A. T., Laitha, A. Progr. in Neurobiol., 1978, v. 10, No 2, pp. 89—133.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И АДАПТАЦИЯ ЦНС К ДЕЙСТВИЮ БАРБИТУРАТА

Л. Б. Нурманд

Кафедра фармакологии Тартуского государственного университета

На кафедре фармакологии ТГУ в течение многих лет изучалась роль защитно-приспособительных реакций организма на однократное и повторное введение барбамила — барбитурата со средней продолжительностью действия [6, 7, 8, 9]. Эти реакции имеют существенное значение в модифицировании действия лекарства, в индивидуальных, половых и других различиях действия, в изменении эффективности лекарства при повторном воздействии им.

Опыты проводились на кроликах обоего пола. Сила действия барбамила (глубина наркоза) оценивалась на основании степени угнетения установочных рефлексов по схеме стадий наркоза по Шен [17], характеризующих функциональное состояние подкорковых структур мозга, участвующих в моторных реакциях организма. Содержание барбамила определялось в венозной крови при помощи ультрафиолетспектрофотометрического метода [13, 16]. Для оценки пороговых концентраций одновременно определялись динамика концентрации барбитурата в крови и степень угнетения двигательных проявлений.

При сравнении минимальных действующих концентраций барбамила в случае экстравазального и внутривенного введения разных доз барбамила обнаружилось, что они зависят от величины дозы и от времени их определения. Во время воздействия барбитуратом пороговые концентрации повышаются вначале быстро, затем медленнее, достигая максимума через 100—200 минут после введения. Это обуславливает восстановление установочных рефлексов при концентрациях, превышающих в несколько раз концентрации, наблюдаемые при их выключении, и этим — более быстрое прохождение тормозящего действия барбитурата (таблица 1).

Особенно это проявляется при экстравазальном введении пре-

нервной системы, что обуславливает ослабление и ускорение действия барбитала [7]. Эти изменения проявляются уже при вторичном введении препарата, но статистически достоверными они становятся лишь при более длительном воздействии (таблица 2).

С целью исследования нейромедиаторных механизмов, участвующих в явлениях резистентности и адаптации, изучалось их изменение на фоне разных нейротропных веществ: адрено- и дофаминиметиков, альфа- и бета-адреноблокаторов, холиномиметиков и центральных холинблокаторов [8]. Статистически достоверное влияние оказывали только адреномиметики и холинблокаторы (таблица 3).

Таблица 3

Пороговые концентрации 1 стадии наркоза на фоне премедикации

Группа	Концентрация мг/л			
	1-ый день		2-ой день	
	наступл.	прохожд.	наступл.	прохожд.
Контроль	9±1,0	28±1,4	11±1,9	32±3,2
Фенамин	16±2,7*	26±1,4	27±3,0*	29±2,4
Эфедрин	22±2,8*	25±2,8	21±2,4*	28±2,4
Амизил	8±0,7	22±1,4*	12<0,3	23±0,7*
Спазмолитин	9±1,3	22±1,9*	18±1,2	19±1,8*

Примечание: * — разница с контролем достоверна при $P < 0,05$.

Активация катехоламинергических механизмов повышает исходный уровень резистентности как при первом, так и при втором воздействии, на адаптацию она не влияет или даже несколько ослабляет ее.

Эти наблюдения хорошо согласуются с известным антинаркотическим влиянием адренергической нервной системы [1, 5] и с ролью катехоламинов в системе сна-бодрствования [2, 4].

Холинблокаторы не влияли на уровень резистентности, зато резко препятствовали развитию адаптации и особенно ее активации на второй день опыта. Это указывает на значение холинергической медиации в развитии адаптационного процесса.

В настоящее время первоначальным звеном в действии лекарственного вещества считается его связывание с соответствующим рецептором [14]. Изменением чувствительности рецепторов объясняются и некоторые явления, наблюдаемые при хроническом введении веществ [3]. Хотя «барбитуратные» рецепторы

пока еще не идентифицированы, все же надо предположить их наличие. Согласно этому, действие барбитурата можно рассматривать как последовательность процессов: связывание барбитурата с рецептором — включение некоего механизма, нарушающего нормальное функционирование ЦНС, — развитие торможения в ЦНС. При этом «резистентность» характеризует либо чувствительность (число) рецепторов, либо инертность нарушающего механизма, либо устойчивость самой ЦНС, а «адаптация» — уменьшение чувствительности рецепторов, увеличение инертности нарушающего механизма или увеличение устойчивости ЦНС.

Вышеприведенные опыты, показывающие роль определенных нейромедиаторных процессов в резистентности и развитии адаптации, говорят скорее всего в пользу активной защитно-приспособительной реакции организма, а не об изменении чувствительности (числа) предполагаемых барбитуратных рецепторов.

Таким образом, прекращение снотворного или наркотического действия барбитурата, так же как и развитие толерантности к нему, обусловлено, помимо элиминации вещества, активной защитной реакцией организма, развитием адаптационно-компенсаторных реакции в ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брэдди Ф. Б. В кн: Ретикулярная формация мозга. М. 1962, 119—141.
2. Вейн А. М., Власов Л. А. Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 3, 369—380.
3. Жарковский А. М., Ряго Л. К., Арро А. Г. Ж. высш. нерв. деят., 1980, 30, 1, 165—168.
4. Зилов В. Г. Успехи физиол. наук. 1972, 3, 1, 121—129.
5. Ильющенок Р. Ю., Пастухов Ю. Ф. В кн: Адреналин и норадреналин. М. 1964, 45—51.
6. Нурманд Л. Б., Лайдна И. И., Юриссон С. М. Фармакол. и токсикол. 1972, 35, 6, 669—671.
7. Нурманд Л. Б. В кн: Мат. совещ. по актуальным проблемам нейрофармакологии. Тарту, 1973, 30—33.
8. Нурманд Л. Б. В кн: Вопросы фармакологии нейротропных средств. Совм. зас. научно-мед. обществ Прибалтийских республик. Тез. докл., Рига, 1974, 70—72.
9. Нурманд Л. Б. Докт. дисс., Тарту, 1975.
10. Brand, L., Mazzia, W. D., van Poznak, A., Burr, J. J., Mark, L. Brit. J. Anaesth., 1961, 33, 92—96.
11. Brillmayer, H., Loennecken, S. J. Arch. internat. Pharmacodyn. 1962, 136, 1—2, 137—146.
12. Dundee, J. W., Price, H. L., Dripps, R. D. Brit. J. Anaesth., 1956, 28, 344—352.
13. Goldbaum, L. R. Anal. Chem. 1952, 24, 1604.
14. Goldstein, A., Lewis, A., Sumner, M. K. Principles of drug action: The basis of pharmacology, 1974.
15. Kalant, H., Le Blanc, A. E., Gibbins, R. J. Pharmacol. Rev., 1971, 23, 3, 136—191.
16. Käer-Kingisepp, E., Laidna, J., Hansson, E. TRU Toimetised, 1963, 141, 33—36.
17. Schoen, R. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1926, 113, 257—304.

ПОПЫТКА ТИПИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ НА ОСНОВАНИИ ИХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СПОСОБНОСТЕЙ

Л. Б. Нурманд, Ю. М. Саарма, Л. С. Мехилане

Кафедра фармакологии и кафедра психиатрии Тартуского государственного университета

За последнее десятилетие возросла необходимость изучения фармакокинетики лекарств в организме больного [3]. Причиной этому является исключительное значение фармакокинетики при составлении рациональных схем назначения лекарств и тем самым увеличения эффективности фармакотерапии.

Изучение фармакокинетики назначаемого лекарства в организме конкретного больного связано с большими техническими трудностями. Определение лекарственного вещества и его метаболитов в жидкостях (кровь, моча) организма требует, как правило, специальной дорогостоящей аппаратуры — газхроматографов, масс-спектрометров и т. д. [5, 8] и соответственно квалифицированных работников. Поэтому подобные исследования проводятся пока лишь в немногочисленных лабораториях и широкому кругу клиницистов практически недоступны.

Цель настоящей работы — разработать методический подход, позволяющий с относительно небольшими затратами труда получить представление об индивидуальных особенностях больного, влияющих на фармакокинетику назначаемого лекарства.

Исходной точкой было предположение, что фармакокинетика назначаемого лекарства в организме конкретного больного определяется по меньшей мере двумя обстоятельствами. Во-первых, особенностями самого вещества, т. е. фармакокинетическими свойствами назначаемого лекарства, и, во-вторых, индивидуальной способностью организма всасывать, распределять и элиминировать это вещество, т. е. фармакокинетическими способностями больного.

Первое, как правило, изучается в лабораторных условиях и описывается в соответствующей литературе, второе зависит от особенностей конкретного больного.

Во всасывании, распределении, биотрансформации и выделении лекарственного вещества участвует ограниченное число неспецифических механизмов [2, 4]. Следовательно, определяя активность этих механизмов в фармакокинетике одного вещества, можно получить представление о фармакокинетике и других, аналогичных лекарственных веществ [1]. Основной путь биотрансформации растворимых в липидах веществ — это их окисдование в микросомах печени при помощи неспецифических оксидазных систем [2, 12]. Одна из подобных систем, содержащая НАДП-Н₂, цитохром-с-дегидрогеназу и гемопротейн, известна как цитохром Р-450 [13]. Эта система производит окисление ряда лекарственных веществ, в том числе и применяемых в психиатрической практике транквилизаторов, противопаркинсонистических веществ, а также барбитуратов, некоторых психостимуляторов и др. [2, 11].

Основываясь на неспецифичности этих микросомальных систем, можно, определяя интенсивность биотрансформации одного препарата, охарактеризовать активность этой системы [1]. В качестве такого, т. н. «индикаторного» вещества был избран барбамил, поскольку этот барбитурат почти полностью (более 95%) окисляется в печени [6] и его определение в крови осуществляется относительно просто.

Методика

Определения были проведены на 31 женщине (возраст от 17 до 65 лет). Из них 28 были больные Тартуской клинической психоневрологической больницы с диагнозами шизофрения (21 больная) и хронический алкоголизм (7 больных). Трое были здоровые добровольцы-студентки. Испытуемым утром натощак назначался барбамил (400 мг). Содержание барбамила в венозной крови определялось с интервалами в 1 и 2 часа в течение 6 часов при помощи ультрафиолетспектрофотометрической методики [9]. На основании полученных результатов были высчитаны параметры, характеризующие фармакокинетику препарата [4]: константа всасывания (K_1), коэффициент распределения (Δ'), период полусуществования (T_{50}), тотальное очищение (O_T), константа элиминации (K_2).

Результаты исследования

При анализе индивидуальных показателей фармакокинетики не выявилось их зависимости от диагноза, и всех наблюдаемых можно было условно отнести к единой статистической группе. На основании этого была произведена статистическая обработка результатов и высчитаны средние арифметические (таблица 1).

Таблица 1

Средние показатели фармакокинетики барбамила

Показатель	$M \pm m$
K_1	0,032 \pm 0,0022
Δ' мл/г	0,9 \pm 0,093
T_{50} час	9,62 \pm 1,26
O_T мл/мин. кг	1,38 \pm 0,2
K_2	0,0017 \pm 0,00023

Таблица 2

Критерии оценки фармакокинетических способностей больных

Показатель	Пределы
Всасывание K_1	медленное <0,030 — 0,034 <быстрое
Распределение Δ' мл/г	в кровь <1,0 <в ткани
Элиминация T_{50} час	быстрая <8,4 — 10,8 <медленная
O_T мл/мин кг	медленная <1,2 — 1,6 <быстрая
K_2	медленная <0,0015— 0,0020 <быстрая

Таблица 3

Число лиц с разными типами фармакокинетических способностей

	Тип		
	Медленный	Средний	Ускоренный
Всасывание	11	3	17
Элиминация	15	5	11
Распределение	в кровь	равномерно	в ткани
	12	3	16

С целью типизации больных на основании их индивидуальных фармакокинетических способностей испытуемые лица были разделены на три группы — лица со средними, пониженными и повышенными фармакокинетическими показателями. В группу со средними показателями вошли лица, у которых показатели фармакокинетики находились в пределах $M \pm m$ (таблицы 2 и 3).

Поскольку высчитанные показатели элиминации не давали однозначных результатов, то за основу типизации брали совпадение двух показателей элиминации.

Можно предположить, что тип фармакокинетических способностей должен быть связан с другими индивидуальными особенностями организма и отражается в эффективности стандартно проводимой фармакотерапии. С целью выяснения этого было проведено сопоставление этих типов с некоторыми клиническими характеристиками больных.

В с а с ы в а н и е. Ускоренное всасывание было характерно для пожилых больных (средний возраст 58,5 лет) и больных алкоголизмом с длительным анамнезом (в среднем 23,5 лет), с резко пониженной толерантностью к алкоголю. При этом в группе больных алкоголизмом выявилось, что лица с ускоренным всасыванием характеризуются чертами повышенного настроения (эйфоричность, беззаботность, гипоманиакальность), а лица с замедленным всасыванием склонны к пониженному настроению (дисфория, мрачное настроение, в анамнезе попытки к самоубийству).

В группе больных шизофренией ускоренное или среднее всасывание наблюдалось прежде всего у резистентных к лечению больных, в то время как больные с замедленным всасыванием хорошо поддавались лечению и у них наблюдались длительные ремиссии.

Р а с п р е д е л е н и е. У лиц с распределением барбитала преимущественно в ткани был относительно короткий срок употребления алкоголя или психотропных веществ (у больных шизофренией), а у лиц с распределением в кровь — более длинный анамнез алкоголизма (соответственно 9,6 и 20,6 лет). Толерантность к алкоголю была у лиц с распределением в кровь понижена, по сравнению с лицами с распределением в ткани.

В группе больных шизофренией можно было отметить закономерность в том, что у больных с преимущественным распределением в ткани эффективность фармакотерапии высокая и продолжительность ремиссии длительная.

Э л и м и н а ц и я. Ускоренная элиминация наблюдалась в обеих группах, преимущественно у более молодых лиц. Алкоголики с замедленной и средней элиминацией характеризовались более сниженной толерантностью к алкоголю. Больные шизофренией с ускоренной элиминацией плохо поддавались фармакотерапии, а с замедленной или средней элиминацией — давали качественные и длительные ремиссии.

Заключение

Результаты данного исследования наряду с литературными данными позволяют сделать некоторые заключения.

На зависимость фармакокинетики лекарств от возраста указывают многие авторы. Так, описывается [14] ухудшение всасывания ксилозы у пожилых людей. Отмечается [7], что пожилые люди характеризуются большим распределением вещества (диазепама) в кровь, так же как и меньшей величиной тотального очищения (лоразепама). У пожилых людей описано [14] замедление элиминации трициклических антидепрессантов. Все эти данные хорошо совпадают и с результатами настоящей работы. Понижение толерантности к алкоголю у лиц с замедленной элиминацией очевидно. Также вполне обоснована связь между эффективностью психофармакотерапии (продолжительность и качество ремиссии), распределением вещества в ткань и малой скоростью элиминации.

Отмеченные корреляции между типом фармакокинетических способностей и некоторыми клиническими проявлениями, связанными с фармакокинетикой лекарственных веществ, оправдывают подобную типизацию.

Можно предположить, что определение фармакокинетики барбитала позволяет получить представление о фармакокинетических способностях организма не только по отношению к барбиталу, но и к другим веществам с аналогичным путем биотрансформации. Таким образом, эти данные могут помочь прогнозировать фармакокинетику назначаемого лекарства в организме больного и тем самым повысить адекватность проводимой фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нурманд Л. Б., Мехилане Л. С. Тез. совещания по акт. пробл. нейропсихофармакологии. Тарту, 1980, 41—43.
2. Парк В. Д. Биохимия чужеродных соединений. Медицина, 1973.
3. Саарма Ю. М. Мехилане Л. С. Вестн. АМН СССР, 1979, 7, 87—90.
4. Dost, F. H. Grundlagen der Pharmakokinetik. G. Thieme Verl. Stuttgart, 1968, 36—37.
5. Garrett, R., Bres, J., Schnelle, K., Rolf, J. J. Pharmacokinet. and Biopharm. 1974, 2, 1, 43—103.
6. Giotti, A., Maynert, E. W. J. Pharmacol. Expt. Therap., 1951, 101, 296—309.
7. Greenblatt, D. J., Allen, M. D., Locniskar, A., Shader, R. J. Clin. Pharmacol. and Therap., 1979, 25, 2, 227.
8. Kinsella, H. C., Smith, S., Rogers, H. J., Toseland, P. A. J. Pharm. and Pharmacol., 1979, 31, 3, 153—156.
9. Käer-Kingisepp, E., Laidna, J., Hansson, E. TRÜ Toimetised, 1963, 141, 33—36.
10. Norman, T. R., Burrows, G. D., Scoggins, B. A., Davies, B. Med. J. Austral. 1979, 1, 7, 273—274.
11. Remmer, H., Siegert, H., Liebenschütz, H. W. Klin. Wochenschr., 1961, 39, 490—491.

12. Remmer, H. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1966, 91, 7, 209—296.
13. Remmer, H., Schenkman, J., Estabrook, R. W., Sesame, H., Gillette, J., Harasinsbulu, S., Cooper, D. Y., Rosenthal, O. *Molecular Pharmac.*, 1966, 2, 187—190.
14. Weiner, R., Matkowitz, R., Lane, R., Harting, W. Z. *Altensforsch*, 1978, 33, 6, 473—477.

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, НАХОДЯЩИЕСЯ В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ АГРЕССИВНОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ АПОМОРФИНА

Э. Э. Васар

Кафедра фармакологии Тартуского государственного университета

Известно, что при длительном введении апоморфина (АПО) в значительной степени усиливается его способность вызывать внутривидовую агрессивность у крыс самцов (А. М. Жарковский, 1976), причем АПО вызывает агрессивные реакции во всех дозах, вызывающих стереотипию (Э. Э. Васар, А. М. Жарковский, 1980). Агрессивность, вызванная длительным введением АПО, по многим показателям отличается от агрессивности, вызванной однократным введением больших доз (10—20 мг/кг) АПО. При длительном введении агрессивность является более стабильной и развивается почти у всех крыс-самцов (А. М. Жарковский, 1977; Э. Э. Васар, А. М. Жарковский, 1980). Существуют также различия и в действии психотропных веществ на агрессивность, вызванную однократным и хроническим введением АПО. Фенамин, который при однократном введении АПО полностью антагонизирует агрессивность у крыс, вызывает после длительного введения малых доз АПО яркие агрессивные реакции (Э. Э. Васар, А. М. Жарковский, 1980). Галоперидол и физостигмин, противодействующие в весьма малых дозах развитию агрессивности при однократном введении АПО (А. М. Жарковский, 1977), после длительного введения АПО угнетают агрессивность лишь в дозах, блокирующих стереотипное поведение (Э. Э. Васар, А. М. Жарковский, 1980). Избирательное антагонизирующее влияние на синдром апоморфиновой агрессивности, по нашим данным, оказывают только морфин и диазепам (Э. Э. Васар, А. М. Жарковский, 1981, в печати). Senault (1974) в своих исследованиях нашел, что клонидин, стимулятор центральных α -адренорецепторов в больших дозах вызывает сходную с АПО внутривидовую агрессивность и также усиливает поведенческие эффекты АПО.

В настоящем сообщении приводятся данные о том, что ведущим звеном в развитии синдрома апоморфиновой агрессивности является подавление апоморфином активности эндогенной опиатной системы, что в свою очередь ведет к повышению чувствительности катехоламиновых и холинергических механизмов.

Методы исследования

Опыты проводились на крысах-самцах линии Вистар весом 250—300 г., разделенных на группы по 10 животных в каждой. АПО вводился в дозе 0,5 мг/кг два раза в день подкожно в течение 10 дней. Фенамин (2,5 мг/кг), диазепам (1,0 мг/кг) и морфин (2,5 мг/кг) вводились параллельно ежедневно за 30 минут перед АПО, клонидин (0,1 мг/кг) и галоперидол (0,025 мг/кг) вводились за 60 минут перед АПО, а физостигмин (0,5 мг/кг) одновременно с АПО также в течение 10 дней. Дозы веществ выбирались с учетом их максимального влияния на апоморфиновую (0,5 мг/кг) агрессивность при их однократном введении. Интенсивность стереотипии и агрессивности определялись на 10 день после начала совместного введения АПО и изучаемых нейротропных веществ. Интенсивность стереотипии и агрессивности оценивались по условно выработанным шкалам в баллах (Costall, Naylor, 1974; Allikmets et al., 1979). В это же время на других группах животных проводились биохимические исследования. Определение дофамина (ДА), норадреналина (НА) и основных метаболитов ДА 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), а также гомованилиновой кислоты (ГВК) в стриатуме и мезолимбических структурах мозга осуществлялось по методу Earley и Leonard (1978) с помощью спектрофлуорометра MRF-2A фирмы «Хитачи».

Результаты исследований обрабатывались статистически с использованием *t*-теста (М. Л. Беленький, 1963).

Результаты исследований

Диазепам (1,0 мг/кг), фенамин (2,5 мг/кг) и морфин (2,5 мг/кг) при совместном 10-дневном введении с АПО избирательно противодействовали развитию апоморфиновой агрессивности, причем самым выраженным антиагрессивным эффектом из них обладал морфин (рис. 1). В контрольных опытах длительное 10-дневное введение фенамина на фоне физиологического раствора никаких агрессивных реакций не вызывало. Толерантность к миорелаксирующему действию диазепама развивалась намного медленнее на фоне АПО, чем в контрольных опытах. Все препараты антагонизировали снижению ДА в стриатуме и ДОФУК в мезолимбических структурах, что было вызвано 10-дневным введением АПО (таблица 1). Однако четкой корреляции между

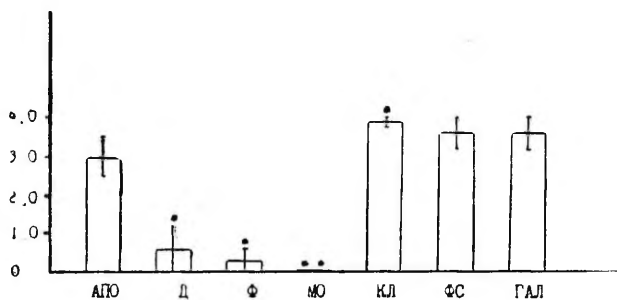


Рис. 1. Изменение агрессивности, вызванное хроническим 10-дневным введением апоморфина (АПО, 0,5 мг/кг) у крыс самцов на фоне параллельной хронической инъекции диазепама (Д, 1,0 мг/кг), фенамина (Ф, 2,5 мг/кг), морфина (МО, 2,5 мг/кг), клонидина (КЛ, 0,1 мг/кг), физостигмина (ФС, 0,5 мг/кг) и галоперидола (ГАЛ, 0,025 мг/кг). На оси ординат интенсивность агрессивности в баллах на 10 день после последней инъекции апоморфина. * — разница достоверна с контролем (АПО) при $P < 0,05$, * — при $P < 0,01$.

антиагрессивным эффектом этих веществ и изменением оборота дофамина не существовало. Остальные исследованные нами препараты — клонидин (0,1 мг/кг), физостигмин (0,5 мг/кг) и галоперидол (0,025 мг/кг) способствовали развитию синдрома апоморфиновой агрессивности (рис. 1). Физостигмин на фоне АПО вызывал тремор и саливацию, которые усиливались в процессе длительного введения АПО. Таких изменений мы не наблюдали у животных, получавших только физостигмин в контрольных опытах. Тремор, вызванный физостигмином на фоне АПО, значительно увеличивал длительность латентного периода и уменьшал интенсивность стереотипии. Сразу после начала стереотипии появлялись и агрессивные реакции. Введение галоперидола (0,025 мг/кг) в первые дни блокировало стереотипию, однако при дальнейшем введении развивалась толерантность к этому действию. Агрессивные реакции при параллельном введении галоперидола появились несколько быстрее по сравнению с контрольной группой АПО.

Клонидин оказывал усиливающее влияние на оба поведенческих эффекта АПО — на стереотипию и на агрессивность. Физостигмин значительно снижал содержание ДА в стриатуме и в мезолимбических структурах (таблица 1). Клонидин и физостигмин вызывали также снижение основных метаболитов ДА, ДОФУК и ГВК в обеих мозговых структурах. Галоперидол противодействовал снижению ГВК и ДОФУК в стриатуме, вызванному апоморфином, но не в мезолимбических структурах. Все

Влияние диазепама (1,0 мг/кг), фенамина (2,5 мг/кг), морфина (2,5 мг/кг), галоперидола (0,025 мг/кг), клонидина (0,1 мг/кг) и физостигмина (0,5 мг/кг) на биохимические эффекты апоморфина (0,5 мг/кг) при их 10-дневном параллельном введении

Группы животных и препараты	НОРАДРЕНАЛИН		ДОФАМИН		Метаболиты дофамина			
					ГВК		ДОФУК	
	Стриатум	Мезол. стр.	Стриатум	Мезол. стр.	Стриатум	Мезол. стр.	Стриатум	Мезол. стр.
Физ. р-р + АПО	0,13±0,04	0,58±0,06	3,50±0,20	2,45±0,12	0,43±0,05	0,50±0,04	0,19±0,02	0,51±0,12
Диазепам + АПО	0,10±0,03	0,85±0,08*	5,45±0,28*	2,87±0,25	0,72±0,05*	0,76±0,08	0,27±0,02	1,22±0,18*
Фенамин + АПО	0,09±0,02	0,51±0,04	5,36±0,18*	1,95±0,25	0,59±0,04	1,13±0,15*	0,18±0,03	1,54±0,20*
Морфин + АПО	0,08±0,02	0,47±0,04	4,56±0,18*	2,42±0,20	0,51±0,06	0,48±0,10	0,26±0,02*	1,20±0,23*
Клонидин + АПО	0,04±0,01*	0,16±0,02*	3,24±0,27	1,99±0,19	0,30±0,04	0,21±0,06*	0,08±0,01*	0,15±0,06
Физостигмин + АПО	0,06±0,02	0,21±0,04*	2,86±0,15*	1,45±0,17*	0,36±0,07	0,32±0,05*	0,08±0,02*	0,18±0,06*
Галоперидол + АПО	0,17±0,02	0,36±0,05	3,78±0,18	1,94±0,16	0,82±0,08*	0,60±0,08	0,45±0,08*	0,48±0,07
Физ. р-р.	0,18±0,05	0,54±0,02	5,83±0,16	3,80±0,32	0,66±0,02	0,76±0,06	0,55±0,06	0,74±0,02

Все вещества, как и АПО, вводились два раза в день. Исследования проводились 20 минут после последней инъекции АПО. Приведены содержания НА, ДА, ГВК, ДОФУК в мкг/г ткани мозга крысы (отдельно в стриатуме и мезолимбических структурах) и границы доверительного интервала к ним. * — отмечено достоверное различие при $P \leq 0,05$.

эти вещества вызвали также заметное снижение норадреналина в стриатуме и мезолимбических структурах. Галоперидол оказывал это действие только в мезолимбических структурах.

Обсуждение результатов

Известно, что АПО вызывает при длительном введении внутривидовую агрессивность у крыс-самцов лишь в дозах, вызывающих стереотипию (Э. Э. Васар, А. М. Жарковский, 1980). По данным Ernst и Smelik (1966), ведущая роль в осуществлении стереотипного поведения принадлежит ДА-ергической системе. Понижение антистереотипного и отсутствие антиагрессивного эффекта галоперидола при длительном введении в малых дозах, а также вызванные фенамином агрессивные реакции после длительного введения АПО (Э. Э. Васар, А. М. Жарковский (1980), по-видимому, свидетельствуют о повышении чувствительности дофаминовых рецепторов. Однако отсутствие агрессивности при длительном введении одного фенамина, избирательное антиагрессивное действие диазепам и морфина на фоне АПО, а также факт, что апоморфиновая агрессивность развивается только на фоне стереотипного поведения, показывают, что ДА-ергической системе, вероятно, принадлежит роль пускового механизма в развитии синдрома апоморфиновой агрессивности.

В предыдущих исследованиях нами было установлено, что однократное введение морфина и диазепам избирательно antagonизирует апоморфиновой агрессивности. Налорфин в этом случае избирательно блокирует антиагрессивное действие морфина (Э. Э. Васар, А. М. Жарковский, 1981). Эти результаты и данные настоящего исследования показывающие, что морфин, диазепам и фенамин обладают антиагрессивным действием также и при совместном длительном их введении с АПО, говорят в пользу гипотезы, что ведущим звеном в развитии апоморфиновой агрессивности при хроническом введении является подавление активности эндогенной опиатной системы. В пользу гипотезы свидетельствуют и выводы о том из исследований ряда других авторов (Э. Э. Звартау, 1980; Dettmar et al., 1978), что фенамин и диазепам являются веществами, усиливающими косвенным путем активность эндогенной опиатной системы.

Вещества, способствующие развитию синдрома апоморфиновой агрессивности, вызывают кроме снижения содержания ДА и его основных метаболитов также значительное снижение НА, что указывает и на повышение чувствительности адренорецепторов в ЦНС. Это согласуется с результатами исследования Senault (1974), где было установлено участие альфа-адренорецепторов в генезе апоморфиновой агрессивности.

Опыты, проведенные с физостигмином, показывают, что кроме катехоламиновых рецепторов повышается также чувствительность холинергических механизмов мозга. Об этом свидетельствует значительное усиление эффектов физостигмина на фоне длительного введения АПО.

Следовательно, синдром апоморфиновой агрессивности имеет весьма сложную нейрохимическую основу. Надо отметить значительную сходность между синдромами апоморфиновой агрессивности и агрессивности при морфиновой абстиненции. При морфиновой абстиненции имеется также повышенная чувствительность как катехоламиновых, так и холинергических механизмов (А. М. Нурк и соавторы, 1980; Clouet 1975). Эти данные еще раз указывают, что в развитии апоморфиновой агрессивности при длительном введении ведущее значение может иметь подавление АПО активности эндогенной опиатной системы.

Выводы

1. Апоморфин вызывает при длительном введении уже в малых дозах постепенное усиление агрессивного поведения у крыс самцов.
2. Дофаминергической системе принадлежит роль пускового механизма в развитии синдрома апоморфиновой агрессивности.
3. При длительном введении апоморфина главной причиной развития гиперчувствительности является подавление активности эндогенной опиатной системы.
4. Понижение активности эндогенной опиатной системы ведет к повышению чувствительности катехоламиновых и холинергических механизмов, ответственных за регуляцию эмоционального поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
2. Васар Э. Э., Жарковский А. М. В кн: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейро-психофармакологии. Тарту, 1980, с. 117—119.
3. Васар Э. Э., Жарковский А. М. Фармакол. и токсикол., 1981, Т. 44, в печати.
4. Звартау Э. Э. Фармакол. токсикол. 1980, т. 43, № 3, с. 313—317.
5. Жарковский А. М. В кн: Материалы совещания по актуальным проблемам психофармакологии. Тарту, 1976, с. 28—30.
6. Жарковский А. М. Роль дофаминергической системы в регуляции эмоционального поведения. Автореф. канд. дисс., Тарту, 1977.
7. Нурк А. М., Алликметс Л. Х., Стэнли М. В кн: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейро-психофармакологии, Тарту, 1980, с. 96—98.
8. Allikmets, L. H., Stanley, M., Gershon, S. Life Sci., 1979, v. 25, pp. 165—170.
9. Clouet, D. H. In: Catecholamines and Behavior. V. 2, New York, 1975, pp. 167—196.
10. Costall, B., Naylor, R. J. Eur. J. Pharmacol., 1974, v. 29, pp. 206—222.

11. Dettmar, P. N., Cowan, A., Walter, D. S. *Neuropharmacology*, 1978, v. 17, pp. 1041—1044.
12. Eearley, C. J., Leonard, B. E. *J. Pharmacol. Methods*, 1978, v. 1, pp. 67—69.
13. Ernst, A. M., Smelik, P. G. *Experientia*, 1966, v. 12, pp. 837—838.
14. Senault, B. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1974, v. 34, pp. 143—154.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	1
А. М. Адамсоо. Юрий Мартынович Саарма. К 60-летию со дня рождения	1
М. М. Саарма. Деятельность лаборатории психофармакологии Тартуского государственного университета	1
Л. С. Мехилане, К. Р. Педакмяэ. О структуре больных, госпитализированных в Тартускую психиатрическую клинику в 1881—1890 гг.	21
В. А. Вахинг. История развития концепции шизофрении в Тартуской психиатрической клинике	34
М. М. Саарма, К. Р. Педакмяэ. Анализ госпитализации депрессивных больных в Тартуской республиканской клинической психоневрологической больнице в 1881—1978 гг.	41
Ю. А. Лийвамяги. Развитие лечебно-реабилитационной системы в Тартуской психиатрической клинике	49
А. О. Михельсон. Исследование ассоциативных процессов у больных шизофренией в Тартуской психиатрической клинике	54
Л. Ю. Тоомаспюэ, О. Х. Тоомла, С. Н. Осколкова. Исследование аутоиммунологической реактивности психически больных в Тартуской психиатрической клинике	62
Л. С. Мехилане. Клинико-нейрофизиологическая характеристика больных депрессивным и ипохондрическим неврозами	69
А. М. Адамсоо. Опыт применения внутривенных инфузий антидепрессантов в лечении депрессивных больных	84
Х. Я. Вярэ. О биологических и нейрорегулятивных механизмах зависимости от алкоголя	91
В. Х. Янес. Некоторые количественные характеристики социальной адаптации психически больных	97
Л. Х. Алликметс, А. М. Жарковский, А. М. Нурк. Изменение активности дофаминергической системы при длительном введении нейролептиков — возможная причина побочных эффектов	103
А. М. Жарковский, Л. К. Ряго, Л. Х. Алликметс. Исследование механизма действия производных ГАМК	111
Л. Б. Нурманд. Резистентность и адаптация ЦНС к действию барбитурата	119
Л. Б. Нурманд, Ю. М. Саарма, Л. С. Мехилане. Попытка типизации больных на основании их фармакокинетических способностей	123
Э. Э. Васар. Нейрохимические механизмы, находящиеся в основе развития агрессивности при длительном введении апоморфина	129

Ученые записки Тартуского государственного университета. Выпуск 581. РАЗВИТИЕ ПСИХИАТРИИ И ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ В ТАРТУСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ. Труды по медицине. На русском языке. Тартуский государственный университет. ЭССР, 202400, г. Тарту, ул. Юликооли, 18. Ответственный редактор А. Адамсоо. Корректоры Н. Чикалова, С. Барсуков. Сдано в набор 11. 03. 1981. Подписано к печати 26. 08. 1981. МВ-03782. Формат 60×90/16. Бумага печатная. Высокая печать. Печатных листов 8,5+1 вклейка. Учетно-издательских листов 8,56. Тираж 1000. Заказ 967. Цена 1 руб. 30 коп. Типография им. Х. Хейдеманна, ЭССР, 202400, г. Тарту, ул. Юликооли, 17/19. 111.

Цена 1 руб. 30 коп.

TÜ RAAMATUKOGU



1 0300 00288552 5